

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
(PRIV.DOZ. DR.MED. BERND FÜCHTMEIER)

KLINIK FÜR UNFALLCHIRURGIE, ORTHOPÄDIE UND SPORTMEDIZIN
KRANKENHAUS BARMHERZIGE BRÜDER
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT
REGENSBURG
LEITUNG: PROF. DR.MED. RAINER NEUGEBAUER

EINFLUSS DES KOLLAGENGESHALTES AUF LOKALE
UND SYSTEMISCHE WIRKSPIEGEL
VANCOMYCINHALTIGER
MEDIKAMENTENTRÄGER IN DER
REVISIONSENDOPROTHETIK

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Fritz Ottlinger

2010

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
(PRIV.DOZ. DR.MED. BERND FÜCHTMEIER)

KLINIK FÜR UNFALLCHIRURGIE, ORTHOPÄDIE UND SPORTMEDIZIN
KRANKENHAUS BARMHERZIGE BRÜDER
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT
REGENSBURG
LEITUNG: PROF. DR.MED. RAINER NEUGEBAUER

EINFLUSS DES KOLLAGENGESHALTES AUF LOKALE
UND SYSTEMISCHE WIRKSPIEGEL
VANCOMYCINHALTIGER
MEDIKAMENTENTRÄGER IN DER
REVISIONSENDOPROTHETIK

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Fritz Ottlinger

2010

Dekan:

Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Bernd Füchtmeier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Pompiliu Piso

Tag der mündlichen Prüfung:

22.10.2010

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG.....	7
1.1.	Endoprothetik und periprotehetische Infektion.....	7
1.1.1.	Inzidenz.....	7
1.1.2.	Pathogenese, Biofilmbildung.....	8
1.1.3.	Diagnose Infekt.....	11
1.1.4.	Klassifikation der periprotehetischen Infektion.....	14
1.1.5.	Erregerspektrum und „Problemkeime“.....	15
1.2.	Operative Behandlungsstrategien.....	19
1.2.1.	Erhalt der Prothese.....	19
1.2.2.	Debridement und Weichteildeckung.....	20
1.2.3.	Einzeitiger Wechsel.....	21
1.2.4.	Zweizeitiger Wechsel, Resektionsarthroplastik, temporäre Arthrodesen.....	22
1.2.5.	Alternative Therapieverfahren – Arthrodesen, Ablation.....	31
1.3.	Antibiotische Therapie.....	32
1.3.1.	Systemische Therapie.....	32
1.3.2.	Vancomycin.....	34
1.3.3.	Minimale Hemmkonzentration der Erreger.....	35
1.3.4.	Lokale Antibiose.....	36
1.3.5.	Vancomycin-Kollagen.....	38
1.4.	Fragestellung.....	38
2.	MATERIAL UND METHODIK.....	39
2.1.	Studiendesign.....	39

2.2.	Material: Kollagenschwämme.....	43
2.3.	Operatives Vorgehen.....	44
2.4.	Bestimmung der Vancomycinkonzentration.....	49
2.5.	Statistik.....	51
3.	ERGEBNISSE.....	52
3.1.	Übersicht.....	52
3.2.	Serum.....	53
3.3.	Urin.....	54
3.4.	Wundsekret.....	55
3.5.	CRP-Verläufe.....	57
3.6.	Statistische Auswertung.....	58
4.	DISKUSSION.....	59
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	63
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	65
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	71
8.	TABELLENVERZEICHNIS.....	72
9.	LEBENS LAUF.....	73
10.	DANKSAGUNG.....	75
11.	ERKLÄRUNG.....	77

1. EINLEITUNG

1.1. ENDOPROTHETIK UND PERIPROTHETISCHE INFEKTIONEN

1.1.1. Inzidenz

Jährlich werden in Deutschland etwa 197.000 Hüftendoprothesen und ca. 154.000 Knieendoprothesen implantiert [6], wobei die Implantationszahlen im Verlauf des vergangenen Jahrzehnts insbesondere im Bereich der Knieendoprothetik kontinuierlich angestiegen sind [4].

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der modernen Endoprothetik ist die Infektion. Weitreichende Folgen wie Revisionsoperationen, Osteitis bis hin zum septischen Krankheitsbild resultieren aus einer Endoprotheseninfektion; nicht selten steht am Ende der Therapie die Versteifung des Gelenkes oder sogar die Amputation von Gliedmaßen.

Die Rate der Endoprotheseninfekte konnte zwar durch Verbesserung der chirurgischen Technik sowie durch ein konsequentes perioperatives Antibiotika-Management deutlich gesenkt werden; andererseits steigen durch die wachsende Zahl von Implantationen auch die absoluten Zahlen der Infektionen. In der aktuellen Literatur schwanken die Angaben zur Zahl periprothetischer Infektionen an der Hüfte um ca. 1% aller Primärimplantationen, am Knie sogar bei etwa 2,5 % [1,4]. Aufgrund dieser Zahlen kommt auch der Behandlung dieser Infektionen eine außerordentliche Bedeutung zu.

Sir John Charnley als Pionier der modernen Endoprothetik war einer der Ersten, die sich auch systematisch mit dem Problem der periprothetischen Infektion auseinandersetzten [7].

1.1.2. Pathogenese, Biofilmbildung

Die Infektion einer Endoprothese kann entweder durch direkte Kontamination durch Kolonisation des Fremdmaterials bei der Implantation oder durch hämatogene oder lymphogene Streuung erfolgen. Die direkte Kontamination tritt hierbei deutlich häufiger auf [16].

In einer umfangreichen Fallkontrollstudie konnten prädisponierende Faktoren für eine Infektion herausgearbeitet sowie diese in „gesicherte“ und „wahrscheinliche“ Risikofaktoren eingeteilt werden [3].

Gesicherte Risikofaktoren	Wahrscheinliche/Unsichere Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - Vorausgegangener Gelenkersatz - Erhöhter NNS-Score (National Nosocomial Infections Surveillance Score) - Postoperative Wundinfektion - Maligne Grunderkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoide Arthritis - Kortikosteroidtherapie - Diabetes mellitus - Adipositas - Hohes Lebensalter - Implantation bei Knochentumor - Erworbene Immunsuppression

Tab.1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion

Als gesichert gilt die sog. Mikrobiologische Trias:

- Ein niedriges bakterielles Inokulum ist ausreichend zur Verursachung einer Infektion
- Charakteristisch ist ein atypisches Erregerspektrum, das im Wesentlichen aus niedrig virulenten Keimen der normalen Hautflora besteht
- In vielen Fällen kann die Infektion ohne vollständige Entfernung des Fremdmaterials nicht geheilt werden

Ursächlich für die persistierende Infektion ist die Bildung eines sog. Biofilms auf dem Implantat. Bakterielle Biofilme sind eine spezielle Lebensform vieler Bakterienspezies und entstehen durch kolonieartige Zusammenlagerung einzelner Bakterien, die sich in eine von ihnen selbst produzierte extrazelluläre Polymermatrix einbetten [55]. Die Schwierigkeit der Behandlung liegt darin, dass die Bakterien bei der Besiedelung der Prothese von der planktonischen in die sessile Form wechseln, Biofilm produzieren und sich somit langsam entlang der Prothese ausbreiten und dort für lange Zeit adhärieren können [13]. Eine Entfernung der Bakterien durch das Immunsystem oder Antibiotika ist dann nicht mehr möglich; die Prothese muss entfernt werden.

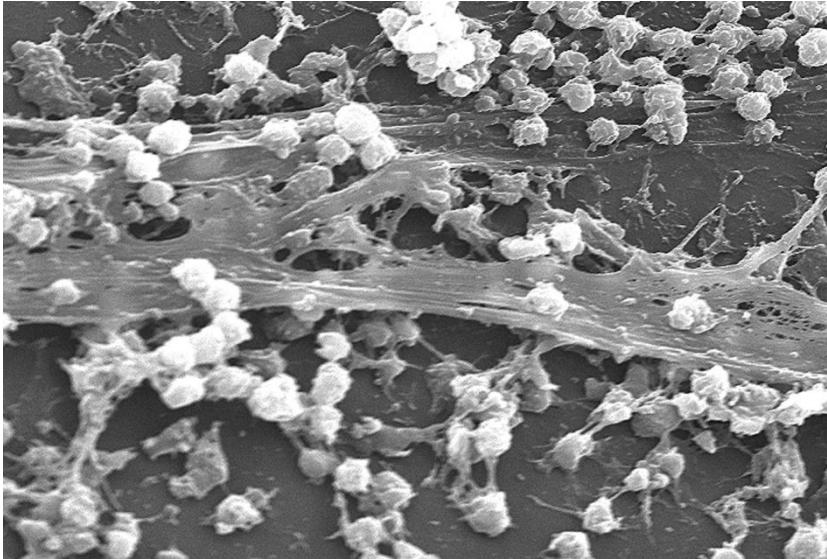


Abb. 1: Biofilmbildung von Staph. aureus

Ein weiteres Problem besteht in Bakterien, die in der Lage sind, sog. *Invasine* zu bilden und somit intrazellulär zu überleben. Diese spezielle Gruppe wird als „small colony variants (SCV)“ bezeichnet. Hierbei handelt es sich um Subpopulationen von *Staph. aureus* und *Staph. epidermidis* mit veränderten metabolischen Eigenschaften. Auch die SCV sind Biofilmbildner, zeichnen sich aber durch langsames Wachstum aus; sie wurden aber auch schon bei anderen Bakterienstämmen wie z.B. *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen und sind verantwortlich für Resistenzbildung und viele Endoprotheseninfekte [44]. Wichtig ist dieses Wissen für die Bebrütungsdauer von Abstrichen aus dem Wundgebiet.

1.1.3. Diagnose Infekt

Anamnese:

Eine im postoperativen Verlauf aufgetretene Wundheilungsstörung, Wunddehiszenz oder ein postoperatives Hämatom sowie Revisionseingriffe können ein Hinweis für eine periprotehetische Infektion sein.

Als typischer Verlauf gelten plötzlich aufgetretene Beschwerden bei vorheriger langer Beschwerdefreiheit; aber auch Patienten, die seit der Implantation nie beschwerdefrei waren, sind abklärungsbedürftig.

Bei der Anamneseerhebung muss gezielt nach vorangegangenen Fieber, nach abgelaufenen Infektionen, auch z.B. im Zahnbereich, gefragt werden.

Befund:

Wegweisend sind hier die klassischen Entzündungszeichen Rubor, Dolor und Calor. Eine bestehende Fistel mit Kontakt zur Endoprothese ist beweisend für einen Protheseninfekt, ebenso freiliegende Prothesenanteile.

Bildgebung:

In der Röntgennativaufnahme können Osteolysen oder Lockerungszeichen der Endoprothese sichtbar sein. Auch heterotope Ossifikationen können Zeichen einer Infektion sein. Ausserdem ist das Röntgenbild wichtig für die Planung der operativen Revision. Bei Fisteln kann eine Fisteldarstellung mit Kontrastmittel erfolgen.

Obwohl von einigen Autoren die Granulozytenszintigraphie zur Infektdiagnostik herangezogen wird [48] und neuere Verfahren wie die Gallium-67-Zitrat-Szintigraphie speziell für die Infektdiagnostik entwickelt wurden, haben sich diese Verfahren in zahlreichen Untersuchungen zwar als hoch sensitiv, jedoch als nicht spezifisch genug für die Diagnosesicherung erwiesen [18].

Laboruntersuchung:

Das C-reaktive Protein (CRP) hat sich als Marker für inflammatorische Reaktionen in der Infektionsdiagnostik als Standard etabliert. Der Anstieg des CRP folgt dem entzündlichen Geschehen mit einer Latenz von ca. 12–24 h und erreicht nach Implantation einer Endoprothese bei blandem Verlauf innerhalb von 3 Wochen wieder das Ausgangsniveau.

Als Protein der Akuten-Phase-Reaktion hat es eine hohe Sensitivität bei mäßiger Spezifität für bakterielle Infektionen. Die eingeschränkte Spezifität zeigt sich in ebenfalls erhöhten CRP-Serumkonzentrationen bei kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus sowie dem kolorektalen Karzinom [45].

Weiterhin sollten Leukozytenzahl und die heute nur noch selten gemessene BSG bestimmt werden, da eine gleichzeitige Erhöhung ein sehr deutlicher Hinweis für eine Infektion ist.

Neuere Laborparameter wie der Interleukin-6-Serumspiegel oder Procalcitonin konnten bisher in kleineren Untersuchungen eine hohe Sensitivität und auch

Spezifität zeigen [9,39]; hier müssen jedoch größere Untersuchungen die Ergebnisse bestätigen.

Gelenkpunktion:

Sie gilt heute als Mittel der Wahl zur Diagnosesicherung Endoprotheseninfekt. Die Punktion muss unter sterilen Kautelen möglichst im Operationssaal erfolgen und sollte zumindest am Hüftgelenk unter Bildwandlerkontrolle durchgeführt werden, um eine Gelenkpunktion sicherzustellen. Lokalanästhetika wirken bakterizid und dürfen daher nicht verwendet werden.

Die entnommenen Proben sollten schnell ins Labor gebracht und mindestens zwei Wochen bebrütet werden, um auch die oben geschilderten SCV erfassen zu können.



Abb. 2: Punktion unter sterilen Kautelen

Eine Sonderstellung nehmen die sog. low-grade-Infektionen ein. Hier können die o.g. typischen Infektionszeichen nur schwach vorhanden sein oder sogar fehlen. Meist wird nach langen subakutem Verlauf erst eine Prothesenlockerung als Leitsymptom auffällig. Hier ist der Keimnachweis oft schwierig [16,41].

1.1.4. Klassifikation der periprothetischen Infektion

Zur Einteilung von periprothetischen Infektionen existieren diverse Klassifikationen, die sich meist am Zeitintervall zwischen Primärimplantation und dem Auftreten eines Infektes orientieren.

Tsukayama et al [52] erarbeiteten 1996 eine 4-stufige Klassifikation, die zur Einteilung in verschiedene Therapieschemata dienen sollte:

I. Positiver intraoperativer Keimnachweis bei TEP-Wechsel ohne vorherigen Infekthinweis

II. Frühinfekt mit Auftreten der Symptomatik innerhalb des ersten Monats postop.

III. Später chronischer Infekt mit Auftreten nach >4 Wochen postop.

IV. Akute hämatogene Infektion nach >2 Jahren

Viele Autoren definieren den Frühinfekt heute ca. 3 bis spätestens 6 Wochen nach Implantation [12,61], da nach dieser Zeit bereits die Biofilmbildung abgeschlossen ist. Alle nach dieser Zeit auftretenden Infekte sind als Spätinfekte

zu klassifizieren; eine weitere Unterteilung erscheint aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz nicht sinnvoll.

1.1.5. Erregerspektrum und „Problemkeime“

Bei der Frühinfektion werden häufig hochvirulente Erreger wie Staph. aureus, β -hämolyisierende Streptokokken oder Enterokokken nachgewiesen. Keime der normalen Hautflora wie koagulasenegative Staphylokokken (z.B. Staph. epidermidis) zeigen sich eher bei Spätinfekten [25].

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Keime gibt Tab. 2 [60].

Erreger	Häufigkeit in %
Staphylokokken	50 - 60
- Staph. aureus	25
- Koagulasenegative Staphylokokken	25 - 30
Gramnegative, aerobe Stäbchen	20
Streptokokken	10 - 15
Polymikrobiell	10 - 15
Anaerobier	7 – 10
Andere	2
Kein Keimnachweis	10

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei periprothetischer Infektion

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Erreger in unserer Untersuchung gibt Abb. 3.

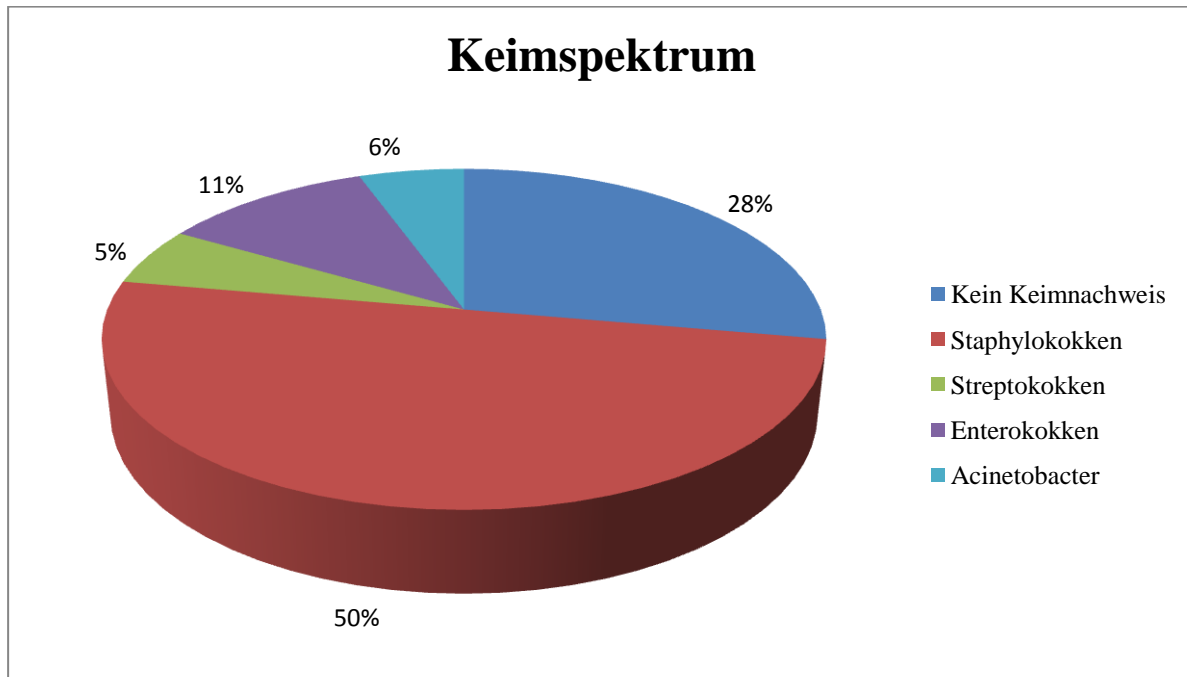


Abb. 3: Nachgewiesenes Keimspektrum in unserer Untersuchung

Staphylococcus aureus kommt ubiquitär vor und gehört bei 15–40% der Menschen zur normalen Haut- und Schleimhautflora. Er bevorzugt feuchte Körperregionen und besiedelt insbesondere die Leiste und die Nase. Aufgrund ihrer hohen Umweltresistenz können diese Bakterien über Monate in der unbelebten Umwelt überleben und nachfolgend über kontaminierte Gegenstände oder Hände auf andere Personen übertragen werden. Durch den zunehmenden, häufig unkritischen und unkontrollierten Einsatz von Breitbandantibiotika wird die Normalflora der Haut verändert, und der steigende Selektionsdruck führt zur weiteren Verbreitung multiresistenter Erreger, insbesondere des MRSA [10,28].

Multiresistente Erreger (MRE) haben sich im letzten Jahrzehnt zu einem gravierenden Problem des Hygienemanagements in Krankenhäusern entwickelt. Hinzu kommt, dass multiresistente Keime zunehmend in ambulanten medizinischen Einrichtungen sowie Alten- und Pflegeheimen übertragen werden und so die Verbreitung der Keime beschleunigt wird [46].

MRE sind Krankheitserreger, die aufgrund ihrer Resistenz nur noch sehr eingeschränkt antibiotisch behandelt werden können. Mittlerweile ist für eine Vielzahl von Bakterien eine Mehrfachresistenz beschrieben, z. B. vancomycinresistente Enterokokken (VRE) [11] oder multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa* [22].

Für das Hygienemanagement im Krankenhaus steht jedoch weiterhin der methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Vordergrund. Seiner Benennung liegt die Resistenz gegenüber Methicillin bzw. heute Oxacillin zugrunde, weshalb im klinischen Alltag MRSA und ORSA (oxacillinresistenter *Staphylococcus aureus*) synonym verwendet werden. Definiert wird der Keim durch das Vorhandensein des Penicillinbindeproteins PBP_{2a}, das durch das *MECA*-Gen kodiert wird. Alle β -Laktam-Antibiotika, einschließlich der Cephalosporine und Carbapeneme sind derzeit als unwirksam gegen MRSA anzusehen.

Die zentrale und viel diskutierte Frage des „Risikofaktors MRSA“ ist, ob eine manifeste Infektion mit MRSA im Vergleich zum methicillinsensiblen

Staphylococcus aureus (MSSA) pathogener und aggressiver verläuft und letztendlich die Prognose für den Patienten schlechter ist.

In Publikationen aus der Gefäßchirurgie wurden Mortalitätsraten von 56–100% nach aorto-iliakalen Rekonstruktionen bzw. alloplastischem Aortenersatz mit nachfolgender MRSA-Infektion angegeben [40]. Kilgus et al. [26] fanden für die Hüft- und Knieprotheseninfektionen durch MRSA deutlich schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu Endoprotheseninfekten durch MSSA. Bei Hüftprotheseninfektionen durch sensible Bakterien konnten 81% erfolgreich behandelt werden, im Fall von MRSA-Infekten nur 48%. Bei Knieprotheseninfekten war der Unterschied noch deutlicher: 89% Erfolg bei sensiblen Erregern, nur 18% bei resistenten Keimen. In einer aktuellen Arbeit über den Vergleich von Gelenkinfektionen, verursacht durch MRSA vs. MSSA, wurde kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf Behandlungsergebnis (Outcome), Dauer der Antibiose und Auftreten von Reinfektionen gefunden [2]. Jedoch war die Mortalität nach 6 Monaten in der MRSA-Gruppe tendenziell höher. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass in dieser Gruppe deutlich ältere Patienten (im Mittel 76 vs. 44 Jahre) mit signifikant höherer Komorbidität waren. Andere Autoren kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die erhöhte Mortalität bei MRSA-Infekten hauptsächlich durch die Nebenerkrankungen und das erhöhte Patientenalter bedingt ist [58]. Demgegenüber gaben 2 Studien, in denen versucht wurde, sämtliche Kofaktoren auszuschließen und nur die Infektionserreger MRSA und MSSA einander gegenüber zu stellen, eine 2,7-

fache Erhöhung des relativen Risikos in Bezug auf die Mortalität bei proximalen Femurfrakturen mit nachfolgender Infektion und eine 2,12-fache Erhöhung bei MRSA-Bakteriämie an [42].

1.2. OPERATIVE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

1.2.1. Erhalt der Prothese

Aus o.g. Gründen kommt eine Behandlung der Infektion ohne Entfernung der Endoprothese nur in Betracht, wenn noch keine Biofilmbildung auf dem Implantat stattgefunden hat, also folglich nur im Falle eines Frühinfektes [15]. Nur wenn die Infektion während der ersten 4 Wochen auftritt, darf und kann ein Versuch der Sanierung ohne Implantatentfernung erfolgen. Hierbei sollte ein ausgiebiges Debridement erfolgen (siehe Kap.1.2.2.) sowie die Spülung sowohl mit Kochsalzlösung als auch mit einem Antiseptikum wie z.B. Lavasept®. Es muss eine gezielte systemische und lokale antibiotische Therapie erfolgen.

Dieses Verfahren ist jedoch kontraindiziert bei MRS. Hier sowie bei einer Spätinfektion kann ohne Entfernung der Endoprothese keine Infektfreiheit erreicht werden [19,59].

Neuerdings wird das Belassen der Endoprothese im Infekt auch bei multimorbiden Patienten beschrieben, denen ein größerer operativer Eingriff nicht zugemutet werden kann. Hier geht es nur darum, eine „stabile Situation“ durch Keimsuppression zu schaffen [51].

1.2.2. Debridement und Weichteildeckung

Dem operativen Debridement kommt aussergewöhnliche Bedeutung zu. Egal ob beim Erhalt der Prothese, bei der Entfernung des Implantates und späteren Wiedereinbau oder beim einzeitigen Wechsel, das Debridement ist die Grundvoraussetzung für die Infektsanierung.

Heppert empfiehlt ähnlich den Prinzipien der Tumorchirurgie ein radikales Debridement, das sich sowohl auf den Knochen als auch auf die umgebenden Weichteile bezieht. Sämtliches infiziertes Gewebe mit Ausnahme vitaler Strukturen wie Gefäße und Nerven muss reseziert werden; dies gilt auch für nekrotisches Sehngewebe [23]. In Hepperts Arbeit wird das Einlegen von lokalen Antibiotikaträgern bei jedem Revisionseingriff empfohlen.

Entscheidet man sich für eine Entfernung der Endoprothese, muss sämtliches infiziertes Prothesenmaterial entfernt werden. Sollte es sich um eine zementierte Form handeln, ist auch die Entfernung sämtlichen Knochenzementes für die Infektsanierung unerlässlich. Der Knochen sollte danach mit einer Fräse angefrischt werden, um eine entsprechende Oberfläche für die anschliessende Reimplantation zu schaffen.

Die Verwendung einer sog. Pulse- oder Jet-lavage wird heute in der Literatur überwiegend befürwortet. Die Vorteile liegen in der Applikation einer großen Spülmenge mit relativ großem Druck [56]; jedoch wurden hier Komplikationen wie z.B. Kompartmentsyndrome beschrieben [33].

Auch der Weichteildeckung kommt bei der Infektsanierung eine entscheidende Bedeutung zu. Hierbei muss zwischen der temporären Weichteildeckung mittels Vakuumversiegelung und der definitiven Versorgung unterschieden werden.

Zur definitiven Versorgung stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.

Wann immer es die Weichteilsituation zulässt, wird man sich für einen primären Wundverschluss entscheiden.

Wenn dies nicht möglich ist, kommen die Hauttransplantation und Lappenplastiken zum Einsatz. Bewährt haben sich hier lokale oder freie Muskellappenplastiken, da diese resistenter gegen bakterielle Kontamination sind und sich auch für tiefere Weichteildefekte eignen. Außerdem wird durch diese Art der Deckung gut durchblutetes Gewebe an den Ort der Infektion gebracht, was für eine zusätzliche Infektbekämpfung sorgt [53].

1.2.3. Einzeitiger Wechsel

Die Behandlung einer periprotetischen Infektion an der Hüfte durch einen einzeitigen Prothesenwechsel wurde durch Buchholz [5] beschrieben. Am Kniegelenk publizierten Göksan und Freeman eine entsprechende Arbeit [17].

Mittlerweile wurden zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema publiziert. Auch neuere Arbeiten konnten bei Berücksichtigung bestimmter Voraussetzungen keinen Nachteil gegenüber dem zweizeitigen Verfahren erkennen [50].

Grundlage dieser Behandlungsstrategie ist die Applikation von antibiotikahaltigem Knochenzement oder, allgemeiner ausgedrückt, von lokalen Antibiotika. Hierunter steigt die Erfolgsquote der Sanierung von 60 auf 83 % [20]. Die einzeitige Behandlung setzt eine bestimmte Befundkonstellation voraus. Möglich ist dieses Verfahren nur bei genauer Kenntnis der Erreger, denn Buchholz konnte nachweisen, dass seine einzeitige Behandlung bei grampositiven Erregern bessere Ergebnisse erzielte als bei gramnegativen. Somit ergibt sich ein unbekanntes Erregerspektrum als Kontraindikation für dieses Verfahren. Weitere Kontraindikationen sind eine bestehende Fistelung sowie der Nachweis von MRS [31]. Unabdingbar für den Erfolg der Behandlung ist auch hier das oben beschriebene ausgiebige Debridement sowie die auch für die anderen Verfahren gültigen beschriebenen allgemeinen Vorgehensweisen.

Zur genaueren Beschreibung der in dieser Untersuchung angewendeten technischen Durchführung des einzeitigen Wechsels siehe Kap. 2.3.

1.2.4. Zweizeitiger Wechsel, Resektionsarthroplastik, temporäre Arthrodesen

Für die unter 1.2.3. genannten Kontraindikationen bietet sich ein mehrzeitiges Vorgehen an. Ist der Erreger nicht bekannt und es muss trotzdem aufgrund einer vorliegenden septischen Situation eine operative Revision erfolgen, empfiehlt es sich, in einem ersten Eingriff die Endoprothese zu entfernen. Ist vorher der

Keimnachweis mittels Punktion nicht gelungen, können nun mehrere Abstriche aus der Tiefe auch mit Gewebeproben entnommen werden.

Nach oben geschildertem Debridement und Spülung muss nun intraoperativ über das weitere Vorgehen entschieden werden.

Der durch die Prothesenentfernung und das nachfolgende Debridement entstandene Defekt kann belassen werden; nach Einbringung lokaler Antibiotikaträger wird die Wunde über Drainagen verschlossen. Diese Resektionsarthroplastik oder sog. Anlage einer Girdlestone-Situation bietet sichere Infektbehandlung und den geringsten operativen Aufwand [29].

Aufgrund der Nachteile dieses Verfahrens mit Immobilisation des Patienten und funktioneller Einschränkungen sowie Verkürzung der Extremität und der gelenkübergreifenden Muskulatur wurde die Verwendung von Platzhaltern, sog. Spacern, entwickelt. Diese wurden an der Hüfte erstmals von Hovelius beschrieben [24]. Sie bieten neben der Platzhalterfunktion auch die Applikationsmöglichkeit von antibiotikahaltigem Knochenzement. Auch die Verwendung von beweglichen Platzhaltern und sogar resterilisierten Endoprothesen wird in der Literatur beschrieben. Dies hat jedoch wieder den Nachteil des verbleibenden Fremdmaterials in der Infektsituation. Die Spacerversorgung an der Hüfte ist nicht frei von Komplikationen. Hier können v.a. Dislokation oder Bruch des Spacers auftreten [35].

In unserer Untersuchung wurde beim mehrzeitigen Vorgehen am Hüftgelenk deshalb eine Resektionsarthroplastik und Schaffung einer Girdlestone-Situation durchgeführt. Am Kniegelenk wurde nach Explantation und Debridement ein Palacos®-Knochenzement-Spacer implantiert. Teilweise wurde bei größeren knöchernen Defekten eine 4,5mm-Großfragment-Osteosyntheseplatte oder ein kurzer AO-Marknagel in das distale Femur und die proximale Tibia eingebracht und von einem Zementspacer ummantelt und somit eine temporäre Arthrothese hergestellt.

Im folgenden werden einige Fälle aus der eigenen Untersuchung vorgestellt.

Fall 1: Infekt 6 Monate nach auswärtiger Hüft-TEP-Implantation rechts; Diagnose klinisch durch Rötung und Fluktuation sowie laborchemisch durch massive Erhöhung der Entzündungsparameter. Präoperativ Hüftgelenkspunktion, makroskopisch Pus, in der Mikroskopie positive Gramfärbung. Aufgrund der fehlenden Keimbestimmung und der Dringlichkeit noch am Aufnahmetag Hüft-TEP-Explantation und Anlage einer Girdlestone-Situation. In den intraoperativ entnommenen Abstrichen Nachweis von MRSE.

Nach 3 Monaten reizlose Narbenverhältnisse, 4 Wochen nach Absetzen der antibiotischen Therapie normale Entzündungswerte; im Gelenkpunktat nach Langzeitbebrütung kein Keimnachweis mehr; daher Reimplantation einer zementfreien Hüft-TEP rechts mit Einlage von 4 Vancomycinschwämmen.



Abb.4: Röntgenaufnahme Beckenübersicht: Hüft-TEP-Infekt rechts, keine radiologisch sichtbaren Veränderungen



Abb.5: Röntgenaufnahme Beckenübersicht: Girdlestone-Situation rechts

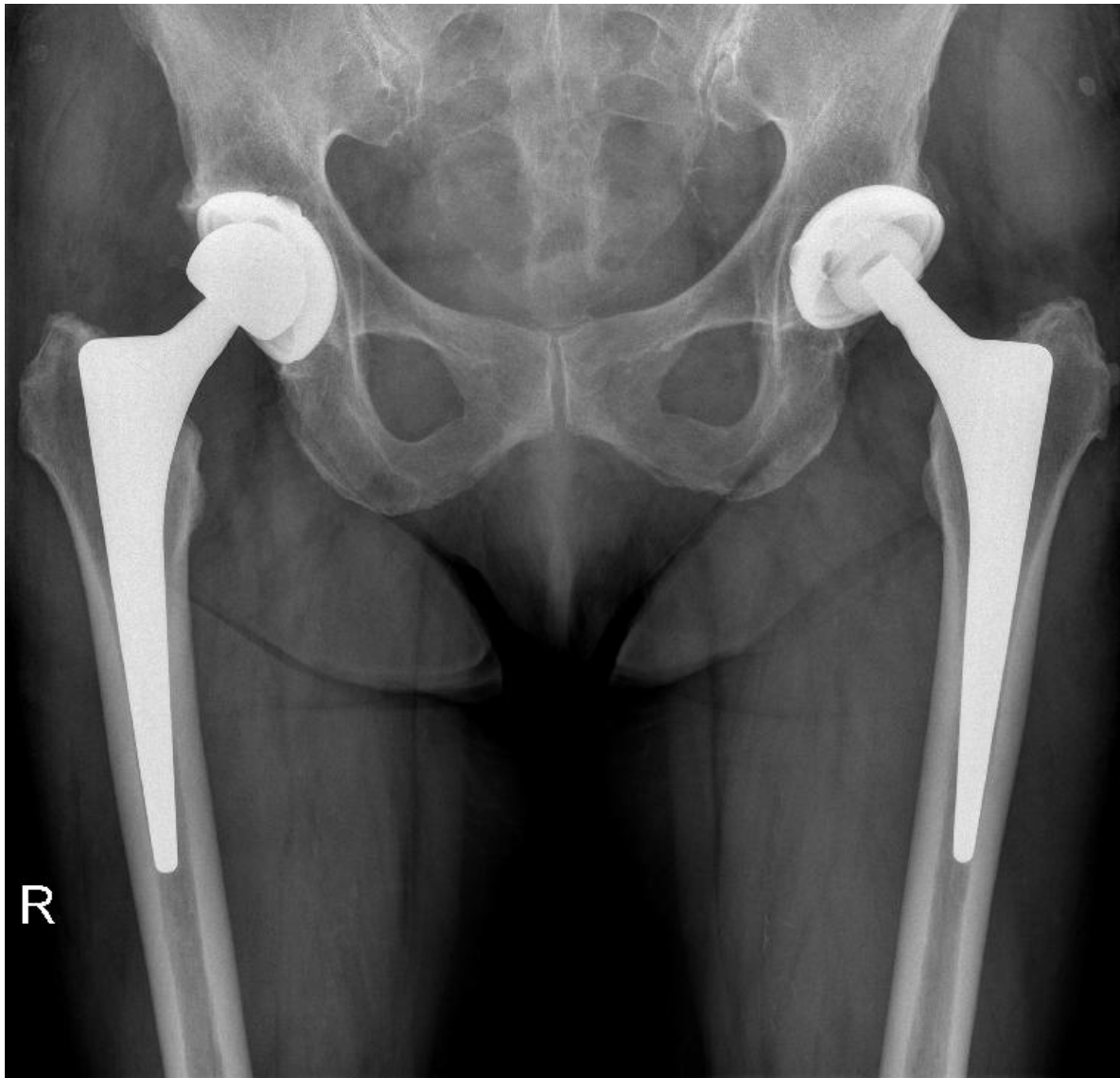


Abb.6: Röntgenaufnahme Beckenübersicht: Nach Hüft-TEP-Reimplantation rechts

Fall 2: Knie-TEP-Infekt 2 Jahre nach Primärimplantation. Präoperativ Gelenkpunktion mit Nachweis von multiresistenten Enterokokken. Explantation und temporäre Arthrodesen mit AO-Nagel und Palacos®-Zementspacer sowie Applikation von 4 Vancomycinschwämmen. Nach 12 Wochen reizlose Wundverhältnisse, normale Entzündungswerte. Die Antibiotika wurden 4

Wochen vorher abgesetzt. Nach steriler Gelenkpunktion Reimplantation einer Revisions-Knieendoprothese (Modell Innex SC).



Abb. 7: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich: Knie-TEP-Infekt links mit Lockerungssaum am Tibiaplateau, Situation vor Explantation

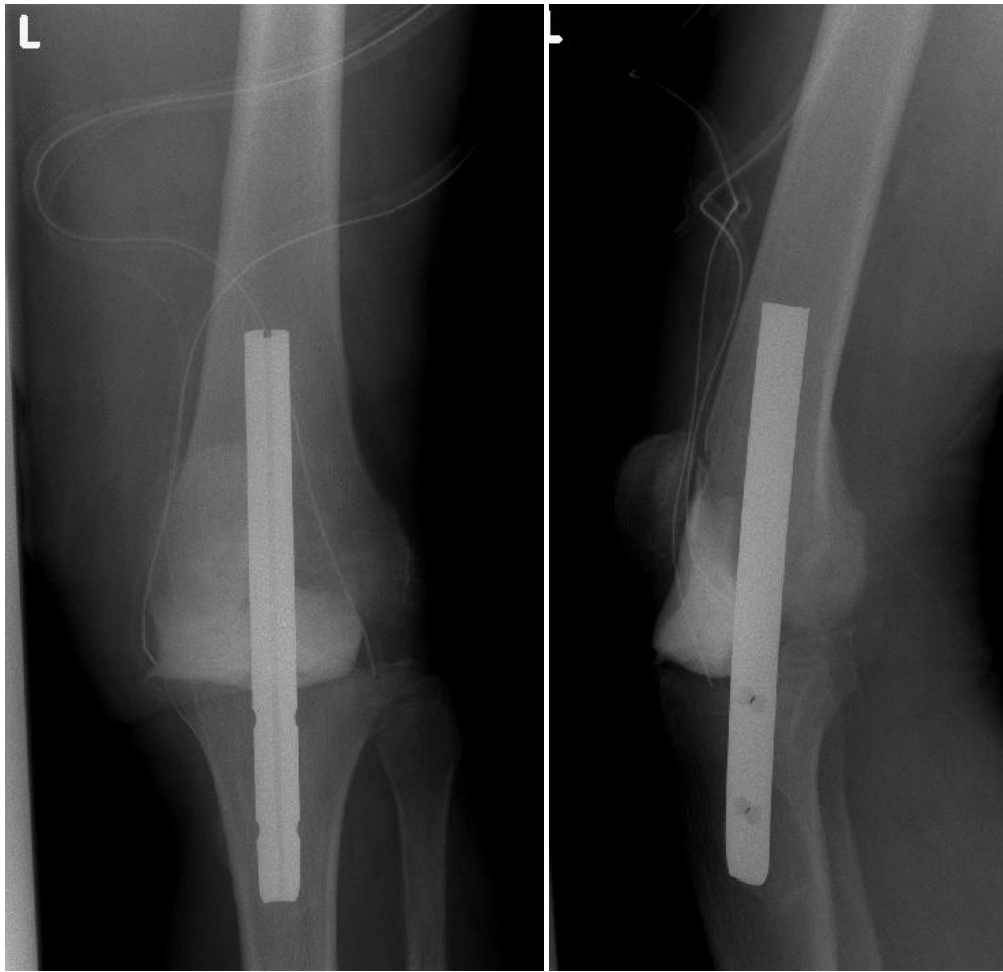


Abb.8: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich nach Prothesenexplantation und temporärer Arthrodesen mit AO-Nagel und Palacos-Spacer



*Abb.9: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich: Nach Reimplantation
Revisionsendoprothese mit Spacern Modell Innex SC*

1.2.5. Alternative Therapieverfahren – Arthrodesse, Ablation

Trotz der angestrebten Wiederherstellung eines funktionsfähigen Gelenkes gibt es Situationen, die eine Reimplantation nicht erlauben. Abgesehen vom Patientenwunsch, der oft nach langwierigen Verläufen bei Infektrezidiven den Wunsch nach einer „definitiven“ Lösung hegt, gibt v. Stein mehrere Faktoren an, von denen es abhängt, ob reimplantiert werden kann oder eine Versteifung des Gelenkes in Betracht gezogen werden muss [54]:

- Ausmaß des knöchernen Defektes
- Zustand des Streckapparates
- Chronische Osteitis
- Allgemeinzustand des Patienten
- Weichteildefekte

Nur in seltenen Fällen wie z.B. bei vitaler Bedrohung im Rahmen einer sonst nicht beherrschbaren Sepsis, bei völliger Funktionslosigkeit der Extremität aufgrund fehlender Knochen-, Weichteil- oder Gefäß- und Nervensubstanz kann eine Amputation oder Exartikulation im Hüftgelenk notwendig werden.



Abb.10: Doppelplattenarthrodese nach mehrfachen Knie-TEP-Infekten mit Insuffizienz des Streckapparates

1.3. ANTIBIOTISCHE THERAPIE

1.3.1. Systemische Therapie

Die antibiotische Therapie ist neben der chirurgischen Revision die zweite Säule der Infektbehandlung.

Wenn es möglich ist, sollte die Antibiotikatherapie gezielt auf den Erreger gerichtet sein. In vielen Fällen ist das Keimspektrum jedoch nicht bekannt. Hier sollte sich die Antibiose gegen die zu erwartenden Erreger und ihr vermutetes

Resistenzmuster richten [47]. Nach Erhalt des Abstrichergebnisses sowie des Antibiotogramms muss dann die Antibiose keimgerecht modifiziert werden. Weiterhin sollten die Substanzen eine ausreichende Bioverfügbarkeit im entzündeten Gewebe und v.a. im Knochen besitzen. Vancomycin besitzt eine sehr gute Bioverfügbarkeit. Die Gewebeverteilung v.a. in infiziertem Gewebe ist gut, im Knochen werden jedoch bei der systemischen Applikation nur geringe Konzentrationen erreicht [61].

Eine Übersicht über geeignete Antibiotika zur Behandlung von periprothetischen Infektionen gibt Tab. 3 [30].

Erreger	Antibiotikum 1. Wahl	Alternative
Staphylokokken (methicillinsensibel)	Flucloxacillin	Cephalosporine der 1./2. Generation
Staphylokokken (methicillinresistent)	Vancomycin	Teicoplanin, Levofloxacin+Rifampicin
Streptokokken, Pneumokokken	Penicillin G	Ceftriaxon
Enterokokken	Ampicillin+Sulbactam	Vancomycin
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim	Imipenem/Cilastatin

Tab. 3: Antibiotika zur Behandlung der periprothetischen Infektion

Die Therapie sollte ca. 4 – 6 Wochen dauern. Eine Erfolgskontrolle kann durch den klinischen Verlauf sowie die CRP-Werte erfolgen. Eine länger andauernde Therapie bedarf auch einer sorgfältigen Überwachung der unerwünschten

Arzneimittelnebenwirkungen. Hierzu zählen bei zu erwartenden nephrotoxischen Wirkungen z.B. die regelmäßige Bestimmung der Nierenretentionswerte. Bei einigen Antibiotika wie Vancomycin kann auch ein Drugmonitoring während der Therapie erfolgen [13].

Aufgrund der möglichen Resistenzentwicklungen ist von einer Monotherapie abzusehen. Bei periprothetischen Infektionen sollte v.a. auf bakterizid wirkende Antibiotika zurückgegriffen werden, um auch auf stoffwechselreduzierte Bakterien einwirken zu können [19].

1.3.2. Vancomycin

Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika. Es hemmt die Zellwandsynthese der Bakterien, indem es mit den D-Alanyl-D-Alanin-Gruppen einen festen Komplex bildet. Dadurch wird die Übertragung auf den membrangebundenen Akzeptor verhindert und dadurch das Wachstum der Peptidoglykanketten gehemmt [57]. Daraus resultiert eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Bakterien wie Staphylokokken. Bei den meisten Enterokokkenstämmen hingegen wird nur eine bakteriostatische Wirkung erreicht. Um einen bakteriziden Effekt zu erzielen, sind Konzentrationen von mindestens 100 µg/ml nötig, bei MRSA oder MRSE hingegen reichen schon Konzentrationen von 2 µg/ml aus [43].

Vancomycin wird enteral nicht resorbiert. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal bei einer Halbwertszeit von ca. 6h.

Das Nebenwirkungsspektrum von Vancomycin zeigt gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Auch allergische Reaktionen, Leberschäden und Blutbildveränderungen wurden beschrieben. Besondere Beachtung verdient die Nephro- und Ototoxizität, weshalb während der systemischen Vancomycintherapie ein sorgfältiges Drugmonitoring erfolgen muss.

Lange Zeit galt Vancomycin als die letzte Hoffnung bei lebensbedrohlichen Infektionen mit multiresistenten Erregern. Dies änderte sich nach dem Auftreten von vancomycinresistenten Enterokokken Ende der achtziger Jahre [49].

Vancomycin zeigt eine geringe Bioverfügbarkeit, aber ein hohes Verteilungsvolumen. Im Gewebe verteilt sich Vancomycin gut, besonders in entzündlich verändertem. Im Knochen werden jedoch nur geringe Konzentrationen bei systemischer Applikation erreicht [36]. Problematisch ist auch die Beimischung zu Knochenzement. Hier werden nur geringe Mengen des Antibiotikums aus dem Zement freigesetzt [37].

1.3.3. Minimale Hemmkonzentration der Erreger

In der Literatur werden für Vancomycin Zielwerte im Serum zwischen 10 und 20 µg/ml angegeben. Die minimale Hemmkonzentration der diversen Erreger unterscheiden sich jedoch z. T. erheblich. Die MHK für die meisten grampositiven Mikroorganismen liegt zwischen 0,02 und 2 µg/ml. Dies gilt auch für MRS. Die MHK für *Enterococcus faecalis* liegt bei Wildstämmen, also nicht

bei VRE, zwischen 0,5 und 64 µg/ml; bei *Enterococcus faecium* liegt sie zwischen 0,25 und 64 µg/ml [32,38].

Oberdisse [43] und Zimmerli [61] geben die bakterizide Konzentration von Vancomycin bei MRS mit <2µg/ml an. Für Enterokokkenstämme werden bei diesen Konzentrationen nur bakteriostatische Wirkung erzielt. Um hier einen bakteriziden Effekt zu erzielen, sind Konzentrationen von 100µg/ml und mehr notwendig.

1.3.4. Lokale Antibiotika

Grundbestandteil der o.g. erfolgreichen Arbeit von Buchholz [5] war die Beimengung von antibiotikahaltigem Knochenzement beim einzeitigen Hüft-TEP-Wechsel. Dieses Vorgehen war zur damaligen Zeit bahnbrechend und wurde bis heute mehr oder weniger unverändert beibehalten.

Bereits früher begann die Einführung der Gentamycin-PMMA-Antibiotikaketten. Diese wurden 1974 durch Klemm entwickelt und werden heute noch angewendet. Ziel war das Erzielen hoher lokaler Wirkspiegel, die bei systemischer Gabe nicht erreichbar sind. Gleichzeitig sollten die toxischen Wirkungen an anderen Organen bei systemischer Gabe reduziert werden.

Nachteil der PMMA-Ketten ist jedoch unumstritten, dass sie im Rahmen eines Zweiteingriffes wieder entfernt werden müssen.

In den 80er Jahren wurde auch begonnen, auf Kollagenvliese Antibiotika, zunächst vorwiegend Gentamycin, aufzubringen, um dieses lokal applizieren zu können.

Das Kollagen hat den Vorteil, dass es innerhalb weniger Wochen resorbiert wird. Es eignet sich ausserdem besser auch für kleinere Wundhöhlen und kann besser an bestimmte anatomische Strukturen angeformt werden.

Kollagen ist ein nur bei Menschen und Tieren vorkommendes Strukturprotein des Bindegewebes. Im menschlichen Körper hat Kollagen einen 30 prozentigen Anteil am Gesamtgewicht aller Proteine und ist somit das häufigste Protein.

Gegenwärtig sind 28 verschiedene Kollagentypen bekannt. Allen Kollagenen gemeinsam ist der Aufbau aus drei Polypeptidketten, die als Tripelhelix umeinander gewunden sind und untypischerweise eine linksgängige Helix aufweisen. Die drei essentiellen Aminosäuren des Kollagens sind Glycin, Prolin und 4-Hydroxyprolin.

Kollagen Typ I, ein fibrilläres Kollagen, kommt in vielen Bindegeweben vor, am häufigsten in Haut und Knochen, aber auch in Sehnen und in der Hornhaut des Auges, in Faserknorpel, aber nicht im hyalinem und elastischen Knorpel [21].

Als Träger für Antibiotika wird equines Kollagen Typ I verwendet. Nach enzymatischer Behandlung, Dispersion und Gefriertrocknung liegt es in

hochgereinigter Form vor. Die nativ strukturierten Fibrillen aktivieren wie endogenes Kollagen die Blutgerinnung und haben somit hämostyptische Wirkung. Die Freisetzung des Antibiotikums geschieht durch Diffusion.

1.3.5. Vancomycin - Kollagen

Aufgrund der veränderten Resistenzlage und einer steigenden Zahl multiresistenter Erreger wurden mittlerweile auch vancomycinhaltige Wirkstoffträger entwickelt.

Um eine noch bessere Resorption des Kollagens zu erreichen, wurde nun in Zusammenarbeit mit dem Hersteller der Kollagengehalt um die Hälfte von 280 mg auf 140 mg reduziert.

1.4. FRAGESTELLUNG

Ziel der Untersuchung war es, zu klären, ob die Reduzierung des Kollagengehaltes zum Zwecke der besseren Resorption auch Einfluss auf die Freisetzung des Vancomycins und damit auf die Konzentration der lokalen Antibiose hat.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. STUDIENDESIGN

Es wurden insgesamt 20 Patienten im Zeitraum von Januar 2008 bis November 2008 im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie untersucht.

Die Patienten wurden aufgrund verschiedener Einschlusskriterien in diese Untersuchung aufgenommen.

Die Krankheitsbilder umfassten vorwiegend septische Komplikationen nach Implantation einer Endoprothese, jedoch auch zwei Fälle einer Osteitis nach Osteosynthese, bei denen im Verlauf eine endoprothetische Versorgung durchgeführt wurde.

Im Einzelnen handelte es sich dabei um Infektionen von Hüft- bzw. Knieendoprothesen; hierbei wurden bei der Explantation der Prothese Vancomycinschwämme eingelegt. Weiterhin wurden die Schwämme eingelegt bei der Reimplantation von Hüft- oder Knieendoprothesen nach vorangegangener Explantation aufgrund einer Infektion. Schliesslich kamen die Kollagenschwämme bei einzeitigen zweiphasischen Hüft-TEP-Wechseln sowie bei Infektpseudarthrosen mit Resektion und nachfolgender TEP-Implantation zum Einsatz. Tab. 4 Gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der verschiedenen Krankheitsbilder und der durchgeführten Therapie im untersuchten Patientenkollektiv.

Hüftendoprothetik	n	Knieendoprothetik	n
Explantation	3	Explantation	5
Reimplantation	1	Reimplantation	1
Einzeitiger Wechsel	6		
Osteitis, endoprothetische Versorgung	2		

Tab.4: Verteilung der verschiedenen Indikationen zur Vancomycinschwamm Implantation

Das Keimspektrum musste mittels Voroperation oder vorheriger Punktion bekannt sein und entweder MRSA, hochresistente Staph. spp. bzw. MRSE oder Enterokokken umfassen.

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren eine bekannte oder nachgewiesene Unverträglichkeit bzw. Allergie gegenüber Vancomycin und/oder Bestandteile der Kollagenschwämme wie z.B. eine Eiweissallergie; weiterhin zum Ausschluss führte eine bekannte oder neu diagnostizierte dekompensierte Niereninsuffizienz sowie eine bereits vor der Operation begonnene intravenöse Vancomycin- Therapie.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die Untersuchung informiert. Es wurde Art und Ziel der Studie sowie mögliche Risiken erläutert.

Die Patienten wurden neben der üblichen Operationsaufklärung genau über die operative Einbringung der Kollagenschwämme und die Art und Anzahl der

postoperativen Untersuchungen von Blutserum, Urin und Drainageflüssigkeit aufgeklärt. Die Patienten bzw. die Betreuer mussten nach Aufklärung schriftlich ihre Einwilligung in die Untersuchung erteilen.

Es wurde eine balancierte Randomisierung durchgeführt, um die gleiche Anzahl von Patienten in beiden Gruppen zu erhalten.

Eine erst im weiteren klinischen Verlauf begonnene intravenöse Vancomycin-Therapie führte zwar nicht zum Ausschluss aus der Studie, jedoch waren hier die Werte aufgrund exzessiv hoher Vancomycin-Spiegel in Serum und Urin nicht vergleichbar. Im klinischen Verlauf wurde während der Studie jeweils 1 Patient aus den beiden Gruppen nachträglich aus der Studie eliminiert, nachdem diesen beiden Patienten bereits 24h nach Beginn der Messungen Vancomycin i.v. verabreicht wurde und somit nicht genügend aussagekräftige Werte vorlagen. Patienten, bei denen die zusätzliche i.v. Vancomycin-Gabe erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte, wurden nicht ausgeschlossen; die dementsprechend exzessiv hohen Werte wurden jedoch markiert und flossen nicht in die Auswertung ein. Somit konnten bei insgesamt 18 Patienten verwertbare Proben gewonnen werden.

Die Art des verwendeten Schwammes wurde in sämtlichen Unterlagen sowie auf allen Messröhrchen mit der Bemerkung „VANCO 280“ oder „VANCO 140“ vermerkt.

Die für die Studie erforderlichen Patientenunterlagen sowie sämtliche für die Messung verwendeten Röhrchen wurden mit den Initialen der Patienten, dem Vermerk „VANCO 280“ oder „VANCO 140“, dem Entnahmezeitpunkt und -medium sowie einer Kennnummer versehen, um Verwechslungen auszuschliessen.

Nach durchgeführter Operation wurde den Patienten im Turnus 2 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 2.Tag, 3.Tag, 5.Tag, 7.Tag und 10.Tag ein Serumröhrchen venöses Blut abgenommen. Im gleichen Rhythmus wurden Urinproben vom Patienten genommen. Dies geschah aus dem bis zum jeweiligen Zeitpunkt gesammelten Urin.

Jeweils 12 Stunden, 24 Stunden, am 2.Tag und am 3.Tag postoperativ wurde die Vancomycin-Konzentration in der Drainageflüssigkeit gemessen.

Hierzu wurde zu Beginn der Studie festgelegt, intraoperativ an den Knochen bzw. in die Wundhöhle Redon- oder Robinsondrainagen der Stärke 16CH einzulegen; subkutan wurden Redondrainagen der Stärke 10CH verwendet.

Gemessen wurden standardisiert nur die tief einliegenden Drainagen; nur zu Kontrollzwecken wurde zusätzlich die Vancomycin-Konzentration auch in den subkutanen Drainagen bestimmt, nachdem bereits aus im Hause durchgeführten Voruntersuchungen bekannt war, dass hier ein erhebliches Konzentrationsgefälle besteht.

Die Flaschen der Redondrainagen wurden zum entsprechenden Zeitpunkt unter sterilen Kautelen gewechselt und nach Notierung der Sekretionsmenge wurde ein entsprechend beschriftetes Röhrchen aus den Flaschen abgezogen. Es wurden danach neue Flaschen angeschlossen und markiert.

2.2. MATERIAL: KOLLAGENSCHWÄMME

In unserer Untersuchung wurden 2 Arten von Kollagenschwämmen der Firma Resorba verwendet. Die Schwämme bestehen aus equinem Typ-I-Kollagen. Beide Arten enthalten exakt die gleiche Menge Vancomycinhydrochlorid, nämlich 400 mg; das entspricht einer Konzentration von 4 mg pro cm². Die Schwämme unterscheiden sich ausschließlich in der Menge des verwendeten Kollagens. Der ursprünglich verwendete Schwamm enthielt 280 mg Kollagen, also 2,8 mg/cm²; der neu entwickelte Schwamm nur 140 mg, also 1,4 mg/cm².

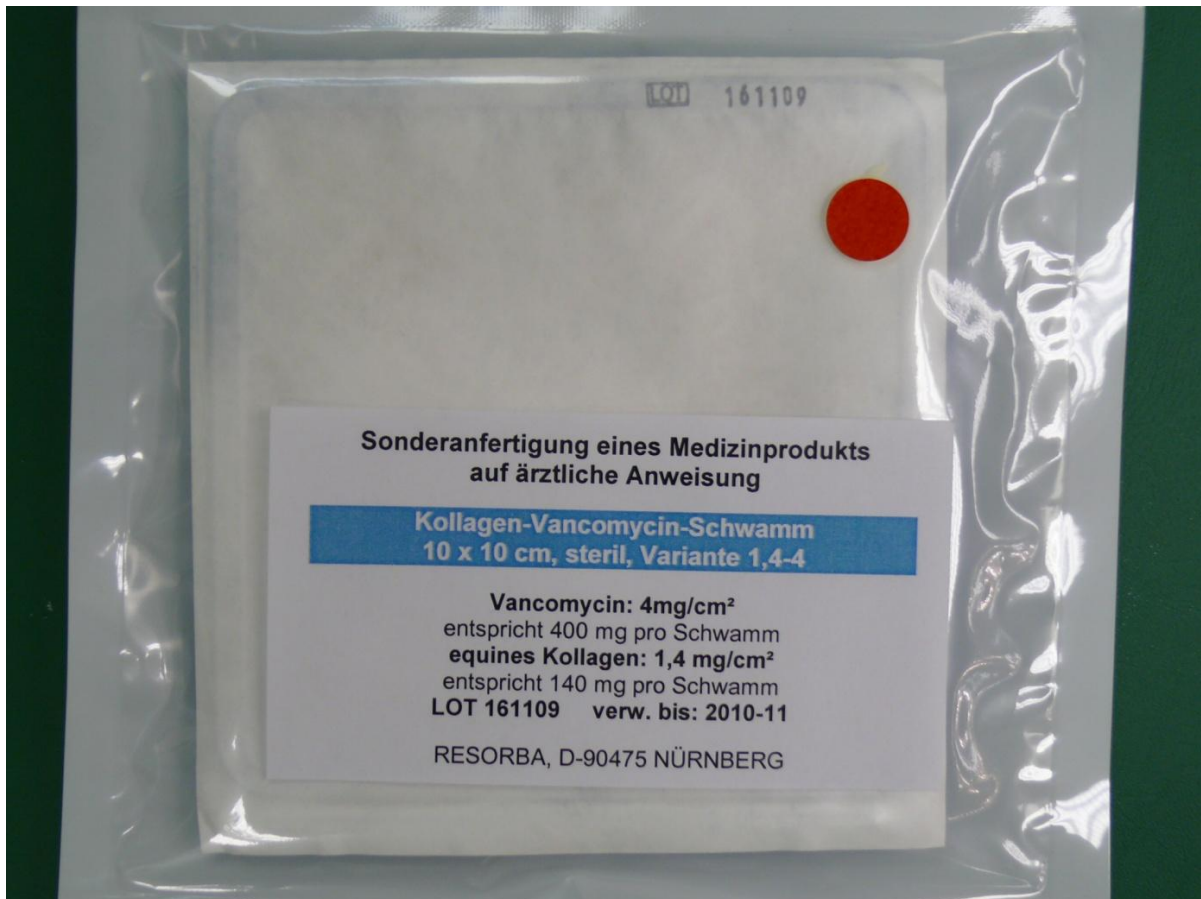


Abb.11: Kollagenschwamm der Firma Resorba 10x10cm, steril verpackt

2.3. OPERATIVES VORGEHEN

Bei den infizierten Endoprothesen erfolgte zunächst die Entfernung des entsprechenden Implantates sowie, falls vorhanden, sämtlichen Knochenzementes. Danach wurde ein radikales chirurgisches Debridement sowohl des Knochens als auch der umgebenden Weichteile durchgeführt. In allen Fällen erfolgte eine ausgiebige Spülung des gesamten Wundgebietes zunächst mit steriler Kochsalzlösung und im Anschluss mit Lavasept®-Lösung. Danach wurden jeweils 4 Vancomycin-Kollagenschwämme in den Knochen und die Wundhöhle eingelegt. Danach erfolgte ein Wundverschluss über tiefen und subkutanen Drainagen.

Dieses Vorgehen wurde angewandt, um mit der Operation und einer adjuvanten systemischen antibiotischen Therapie möglichst schnell Infektfreiheit zu erzielen und zu einem späteren Zeitpunkt eine Reimplantation erreichen zu können.

Ähnlich wurde bei der Reimplantation vorgegangen. Auch hier erfolgte ein ausgiebiges Debridement; beim anschliessenden Wiedereinbau der Endoprothese wurden begleitend die Vancomycinschwämme eingelegt.

Etwas anders verhielt es sich bei den einzeitigen, zweiphasischen Hüft-TEP-Wechseln. Hierbei wurde das Implantat entfernt und das oben beschriebene radikale Debridement mit antiseptischer Spülung durchgeführt. Anschliessend wurde die Wunde mit Klemmen temporär verschlossen. In einer nun folgenden zweiten Operationsphase wurde der Operationssitus erneut steril abgewaschen, neu darüberliegend steril abgedeckt und es wurden neue Instrumente verwendet. Auch das gesamte OP-Team führte eine erneute Händedesinfektion und steriles Ankleiden durch. Bei dieser zweiten Phase wurden bei der Implantation der Endoprothese die Schwämme eingelegt.



Abb.12: OP-Situs mit sterilem Tuch abgedeckt nach Beenden der 1. Phase



Abb.13: Steriles Abwaschen vor der 2. Phase



Abb.14: Beginn der 2. Phase nach erneutem sterilen Abdecken

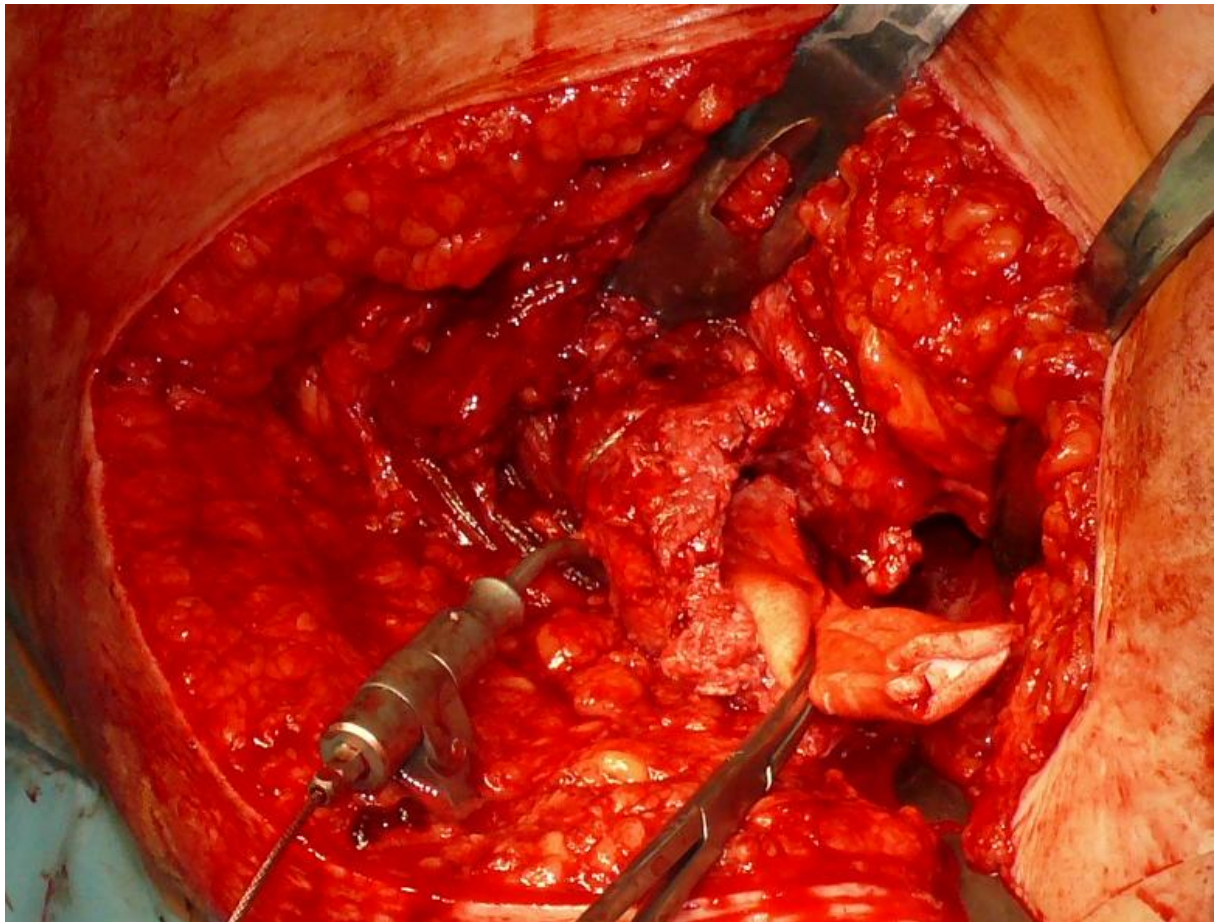


Abb.15: Intraop. Situs, Einbringen von Vancomycinschwamm in den Femurschaft

2.4. BESTIMMUNG DER VANCOMYCINKONZENTRATION

Die Probenröhrchen wurden nach Entnahme unverzüglich ins klinikinterne Labor verbracht, wo sie zunächst umgefüllt, zentrifugiert und dann eingefroren wurden.

Die Messung erfolgte mittels eines Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays (FPIA). Es wurde ein TDx/TDxFLx Assay der Firma Abbott verwendet. Dieses

System basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung. Bei diesem konkurriert eine definierte Menge mit Fluorophor markiertes Antigen und das Antigen der entnommenen Probe um einen korrespondierenden Antikörper.

Das Antigen in der Probe konkurriert mit dem Fluorescein-markierten Antigen um eine feste Zahl von Antikörperbindungsstellen. Wenn das Fluorescein-markierte Antigen, welches klein ist und rasch in Lösung rotiert, mit linear polarisiertem Licht angeregt wird, wird das emittierte Licht signifikant depolarisiert. Wenn das Fluorescein-markierte Antigen an einen Antikörper gebunden ist, ist die Rotation verlangsamt, und das linear polarisierte Anregungslicht bleibt bei der Ausstrahlung in hohem Maße polarisiert.

Erhöhte Mengen von nicht markiertem Antigen in der Probe führen zu einer verminderten Bindung von fluoresceinmarkiertem Antigen an Antikörper und zu einer verminderten Polarisation des von der Probe emittierten Lichts. Die Konzentration von Antigen in einer unbekannten Probe kann mittels Vergleich des Polarisationswertes einer unbekannten Probe mit den Polarisationswerten einer auf dem TDx® und TDxFLx® System erstellten Kalibrierungskurve verglichen werden.

Der Kalibrierungsbereich bei diesem Gerät beginnt bei 5 µg/ml und endet bei 1000 µg/ml. Außerhalb dieses Bereiches sind Aussagen zur genauen Konzentration nicht verlässlich zu treffen. Für eine optimale therapeutische Wirkung werden Vancomycin-Spitzenkonzentrationen im Serum zwischen 20 und 40 µg/ml und Minimumwerte von 5 bis 10 µg/ml empfohlen.

2.5. STATISTIK

Die Datenerfassung und tabellarische Darstellung wurde mit Excel 2007 für Windows Vista durchgeführt. Die grafischen Darstellungen/Diagramme ebenfalls mit Excel sowie mit SPSS 15 bzw. 18. Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel und SPSS 15 bzw. 18, wobei nach Übertragung der Werte in SPSS eine Konsistenzprüfung durchgeführt wurde.

Zunächst wurde für die Messreihen beider Gruppen die Varianz und die Standardabweichung bestimmt.

Für die beiden Gruppen wurde zur Untersuchung der Signifikanz ein gepaarter T-Test durchgeführt; dies sowohl für die gemessenen Urinwerte als auch für sämtliche gemessenen Konzentrationen in den Redondrainagen. Hier wurde die Signifikanz mit $p \leq 0,05$ angenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1. ÜBERSICHT

Für beide untersuchten Gruppen gilt: die Konzentration von Vancomycin war systemisch sehr gering, im Serum meist sogar unter der Nachweisgrenze; im Urin zwar nachweisbar, jedoch weit unterhalb einer toxischen Dosis. Im Wundsekret bzw. der Drainageflüssigkeit hingegen zeigten sich hohe Wirkspiegel. Diese waren stets über der MHK des jeweils zu behandelnden Keimspektrums. Es zeigte sich ein Konzentrationsgefälle zwischen subkutanen und tiefen Redondrainagen.

Ein Unterschied zeigte sich hinsichtlich der lokalen Vancomycin-Freisetzung. In der Gruppe mit der reduzierten Kollagenkonzentration zeigten sich signifikant höhere Wirkspiegel in den Redondrainagen und im Urin.

Im Verlauf vom Beginn der Untersuchung bis Ende des Jahres 2009 verstarben aus den Untersuchungsgruppen zwei Patienten, beide erst 6 bzw. 9 Monate nach der Untersuchung. Der erste Patient verstarb an einer Hirnstammmassenblutung; der zweite Patient an einem septischen Multiorganversagen, jedoch ohne Zusammenhang zur revidierten Endoprothese.

Aus beiden Gruppen wurde außerdem jeweils 1 Patient während des stationären Aufenthaltes im Sinne eines „second-look“-Eingriffes operativ revidiert, weil

die Infektion durch die erste Operation nicht beherrscht werden konnte. Somit betrug die Infektsanierungsrate im untersuchten Krankengut 88%.

3.2. SERUM

Im Serum zeigten sich nur vereinzelt Werte im messbaren Bereich. Die untere Grenze der Kalibrierung des verwendeten Messgerätes beträgt 5µg/ml. In beiden Gruppen wurde dieser Wert nur bei wenigen Messungen überschritten. Hierbei zeigte sich jedoch schon ein Trend für die späteren Messungen von Urin und Wundsekret. Im Kollektiv mit dem Schwamm mit dem reduzierten Kollagengehalt wurden häufiger Werte über 5µg/ml gemessen als in der Gruppe mit dem 280 mg-Schwamm. Die Werte lagen jedoch stets unter der Konzentration bei systemischer Vancomycingabe. Hier wird ja ein Serumspiegel von 10-20 µg/ml empfohlen. Abb. 16 gibt einen Überblick über sämtliche gemessenen Serumwerte.

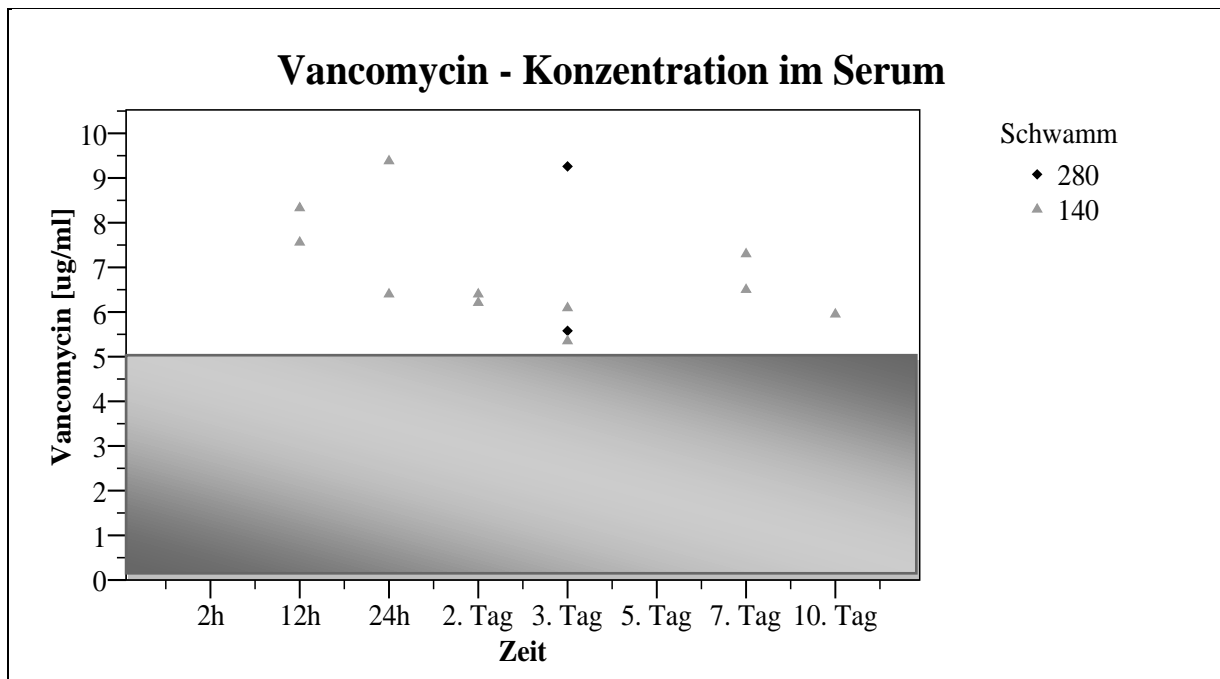


Abb.16: Vancomycin-Konzentration im Serum: Die untere Kalibrierungsgrenze des Messgerätes beträgt $5\mu\text{g/ml}$ (grau markierter Bereich). Es wurden insgesamt nur vereinzelt Werte über der Kalibrierungsgrenze gemessen. Hier wurden beim Schwamm mit dem reduzierten Kollagengehalt häufiger Werte über $5\mu\text{g/ml}$ bestimmt. Es wurden nie Werte im toxischen Bereich gemessen.

3.3. URIN

Im Urin konnten in beiden Gruppen Werte bestimmt werden. Aufgrund fehlender Grenzwerte der Vancomycinkonzentration im Urin wurden die Serumgrenzwerte herangezogen.

In beiden Gruppen wurden toxische Werte in keinem Fall erreicht. In der Gruppe mit dem reduzierten Kollagengehalt zeigte sich eine signifikant höhere

Konzentration von Vancomycin im Urin. Auch diese lag jedoch weit unterhalb der toxischen Dosis.

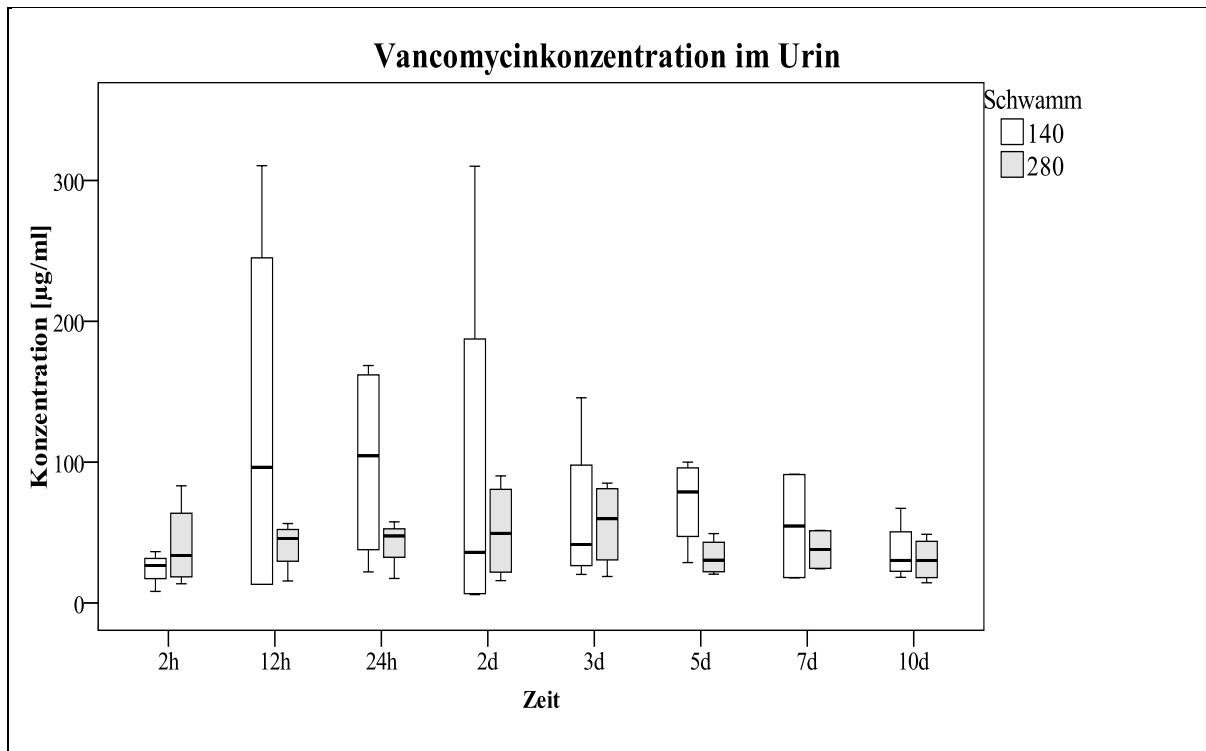


Abb. 17: Vancomycin-Konzentration im Urin: die graphische Darstellung zeigt die Aufarbeitung der gemessenen Werte in Form eines Boxplot-Diagramms. Der Querstrich innerhalb der Box stellt den Median dar. Es zeigt sich eine signifikant höhere Vancomycin-Konzentration in der Gruppe des 140mg-Kollagenschwammes.

3.4. WUNDSEKRET

In den Messungen aus den Redondrainagen wurden stets hohe Vancomycinkonzentrationen gemessen. Die MHK der jeweiligen Erreger wurde immer überschritten. Zur Kontrolle wurden subkutan eingelegte Redondrainagen

gemessen. Hier zeigte sich ein deutlicher Konzentrationsabfall im Vergleich zu den in der Tiefe eingelegten Drainagen.

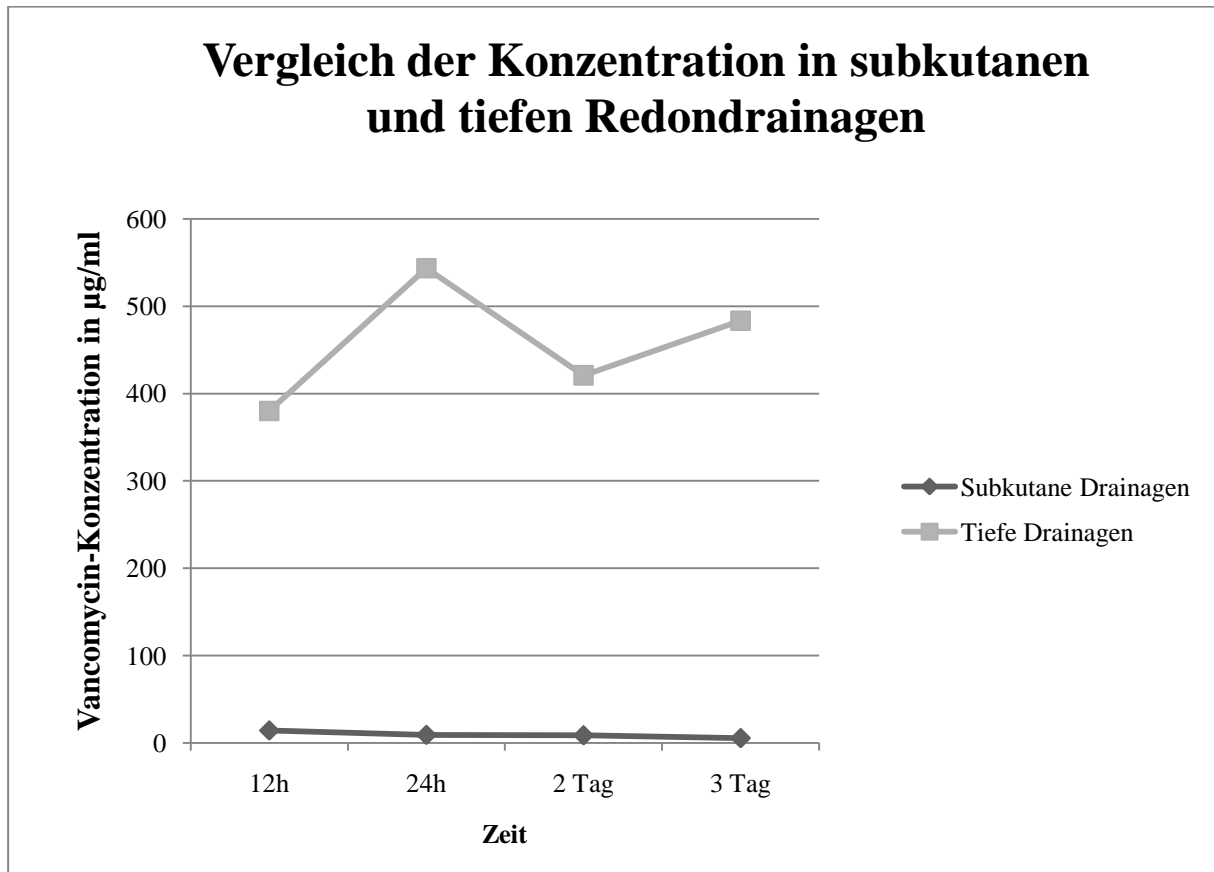


Abb. 18: Vergleich der Konzentration in subkutanen und tiefen Redondrainagen. Es wurden die Konzentrationen gemittelt, um eine übersichtliche Darstellung des Konzentrationsgefälles zu erreichen.

Auch in den Messungen der Redondrainagen zeigten sich signifikant höhere Vancomycin-Konzentrationen in der Gruppe mit dem halbierten Kollagengehalt.

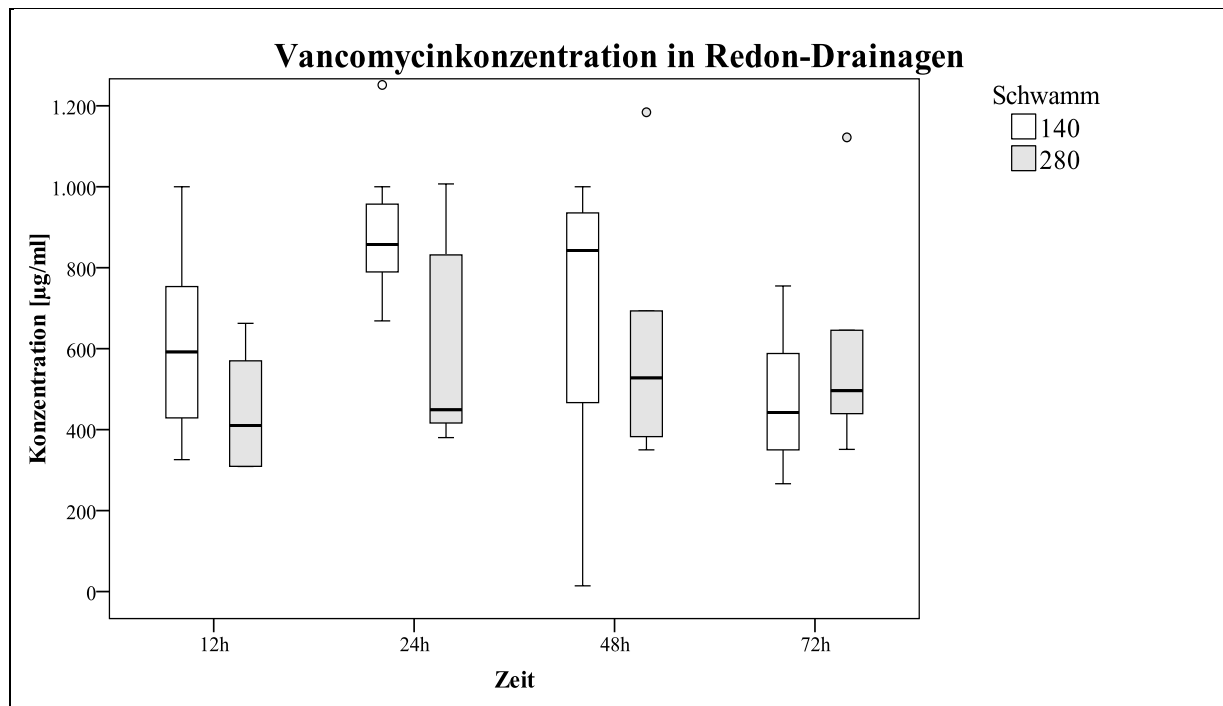


Abb. 19: Mittelwerte Vancomycin-Konzentration Redondrainagen. Die gemessenen Werte sind in Form eines Boxplot-Diagramms dargestellt. Der Querstrich der Box zeigt den Median an. Die „Ausreisserwerte“ sind durch Punkte ausserhalb der Box dargestellt.

3.5. CRP-VERLÄUFE

In beiden Gruppen wurde der CRP-Wert präoperativ, 2 Tage postoperativ und vor Entlassung bestimmt. Hier zeigte sich im Verlauf in beiden Gruppen ein deutlicher Abfall des CRP. Die höheren Werte in der präoperativen CRP-Bestimmung in der Gruppe des Vancomycin-Schwammes mit doppeltem Kollagengehalt sind durch die höhere Anzahl von hochakuten Endoprotheseninfekten in dieser Gruppe zu erklären.

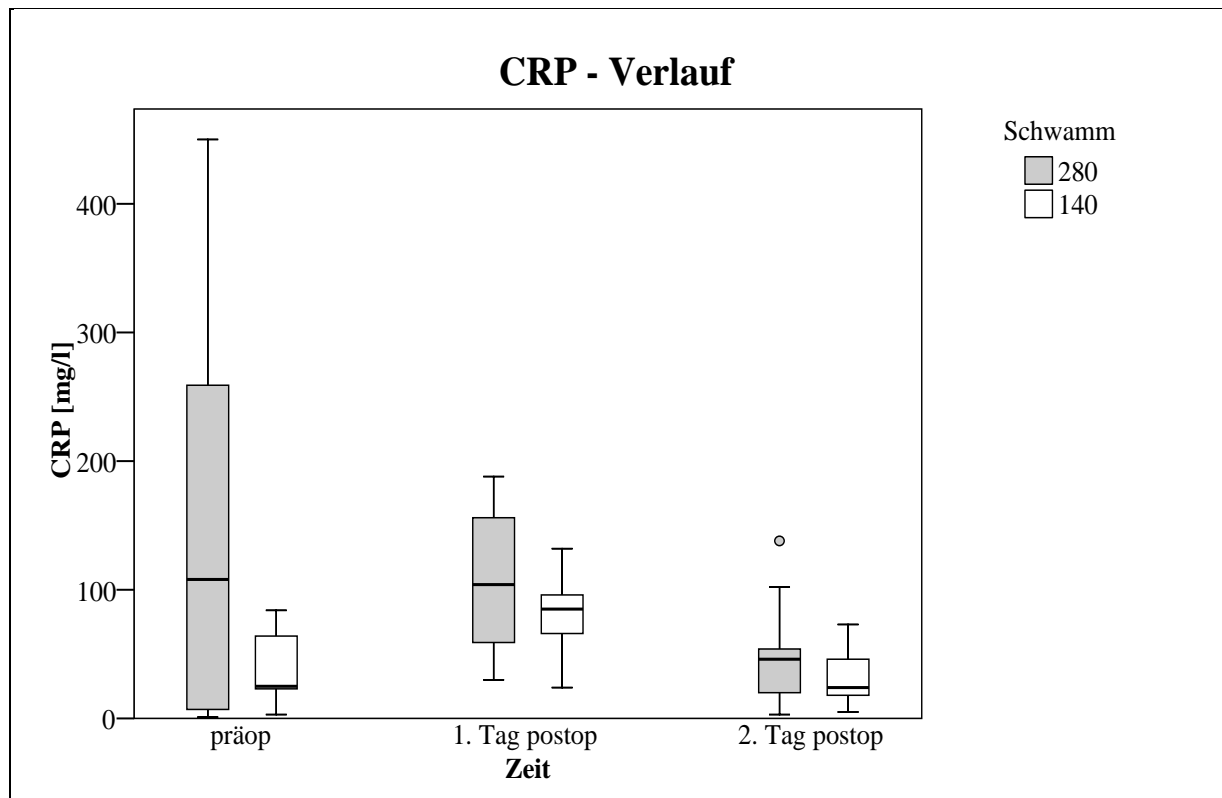


Abb. 20: CRP-Verlauf. Es zeigt sich ein beiden Gruppen ein deutlicher Abfall des C-reaktiven Proteins im Verlauf.

3.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Im gepaarten T-Test der Urinmittelwerte ergab sich ein p-Wert von 0,033. Bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ liegt hier also ein signifikanter Unterschied vor.

Bei den gemessenen Redonkonzentrationen zeigte sich innerhalb von 24 Stunden ein p-Wert von 0,028.

Somit zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied.

4. DISKUSSION

Trotz aller mittlerweile standardisierten Hygienemaßnahmen ist die periprothetische Infektion nach wie vor die gefürchtete Komplikation der Endoprothetik. Genaue epidemiologische Zahlen zu Infektionsraten sind nicht verfügbar. In Deutschland werden die Implantationshäufigkeit und die Komplikationsraten im BQS-Qualitätsreport veröffentlicht. Hier fließen jedoch Sonderprothesen sowie Frakturprothesen nicht ein, so dass die Zahlen der im Bundesverband der Medizintechnologie e.v. vertretenen Unternehmen einen genaueren Überblick geben. Es existieren jedoch auch hiervon deutlich abweichende Angaben. Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen z.B. gibt höhere Zahlen an. Fasst man deutsche und internationale Zahlen zusammen, werden die Infektionsraten in der Hüft- und Kniegelenksendoprothetik mit 0,5 – 2% angegeben, wobei ein Trend zu einer höheren Infektrate in der Kniegelenksendoprothetik beschrieben wird.

Ein Großteil der Keimbesiedelung erfolgt während der Implantation der Endoprothese, nur ein geringer Teil wird zu einem späteren Zeitpunkt hämatogen oder lymphogen besiedelt [55]. Ein spezielles Problem nach Besiedelung der Endoprothese mit Keimen besteht in der Bildung eines Biofilms auf dem Fremdkörper. Diese Erkenntnis stammt aus Untersuchungen von Costerton et al, die bereits 1978 durchgeführt wurden [8]. Die Schwierigkeit besteht darin, dass die Bakterien nach der Besiedelung von der planktonischen,

d.h. in flüssigen Medium verteilter Form, in ein sessiles Stadium übergehen und das Fremdmaterial besiedeln. Dort produzieren sie einen Biofilm, der weitere Bakterien anzieht und inkorporiert [59]. Diese Biofilmbildung dauert etwa 3 Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit besteht keine Möglichkeit mehr, ohne Entfernung der Endoprothese den Protheseninfekt zu beruhigen, denn dann sind körpereigene Abwehrmechanismen wie die Phagozytose wirkungslos. Die Wirksamkeit der Antibiotika ist am Ort der Infektion, also an der Endoprothese, limitiert; dies nicht zuletzt, weil durch einen reduzierten Stoffwechsel der Keime die üblichen Wirkmechanismen der antibiotischen Therapie eingeschränkt sind. Als Ausblick für die Zukunft können hier die Forschungen der Arbeitsgruppe um Costerton des Centre for Biofilm-Engineering der Montana State University, Bozeman dienen. Hier wird an zwei Therapieansätzen gearbeitet, nämlich der antiobiotischen Prophylaxe der Biofilmbildung durch z.B. Antibiotikabeschichtung der Endoprothese sowie an der gezielten Vernichtung eines bestehenden Biofilms.

Auch der Keimnachweis und damit eine gezielte antibiotische Therapie können mitunter schwierig sein. Als Goldstandard zur präoperativen Erregerbestimmung gilt heute die Gelenkpunktion. Diese muss nach strengen Richtlinien erfolgen. Eine Langzeitbebrütung zum Nachweis langsam wachsender Keime ist obligat. Trotzdem gelingt der Keimnachweis nicht immer. Dann muss eine ungezielte antibiotische Therapie mit möglichst breitem Spektrum und unter Berücksichtigung der häufig vorkommenden Keime durchgeführt werden.

In den letzten Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt sind Erreger mit einer zunehmenden Resistenz gegen die antibiotische Therapie. Hier müssen besondere Maßnahmen ergriffen werden, um eine Infektsanierung herbeizuführen. Für die Endoprothetik spielen hier vor allem die sog. MRS, also methicillinresistente Staphylokokken, eine entscheidende Rolle. Doch auch resistente Enterokokken werden immer häufiger nachgewiesen.

Vancomycin kommt hierbei eine wesentliche Bedeutung bei der Infektbekämpfung bei.

Nach wie vor gilt Vancomycin zwar als Reserveantibiotikum, doch für resistente Erreger hat es sich oft als Mittel der Wahl erwiesen.

Problematisch bei der endoprothetischen Infektion ist jedoch, dass Vancomycin aufgrund der schlechten Knochengängigkeit nur unzureichend an den Ort der Infektion transportiert wird.

Gelöst werden kann dieses Problem durch die Applikation von lokalen antibiotikahaltigen Wirkstoffträgern. Im Idealfall sollten diese vollständig resorbierbar sein, um eine Reoperation zu vermeiden.

Kein Konsens besteht in der Literatur darüber, ob die Infektion mittels ein- oder mehrzeitigem operativen Vorgehen therapiert werden sollte.

Beim von Buchholz etablierten einzeitigen Endoprothesenwechsel ist der präoperative Keimnachweis mit Resistenzbestimmung obligat. Die Vorteile

liegen in der nur einmal stattfindenden Operation, der kürzeren Dauer der Hospitalisierung und Immobilität, der geringeren Morbidität und nicht zuletzt in Zeiten der zunehmenden Ökonomisierung auch in den geringeren Kosten. Von einigen Autoren wird das einzeitige Vorgehen bei resistenten Erregern abgelehnt [50]; allerdings zeigen unsere Ergebnisse, dass auch hier mit Hilfe der lokalen Antibiotikaapplikation hohe Sanierungsraten erzielt werden können.

Das mehrzeitige Vorgehen hingegen zeichnet sich durch höhere Gesamtkosten, längeren Krankenhausaufenthalt und längere Immobilisation aus. Es gilt jedoch als das sicherere Verfahren, insbesondere bei fehlendem Erregernachweis [34].

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass vancomycinhaltige Wirkstoffträger eine sinnvolle Möglichkeit darstellen, ergänzend zur standardisierten Therapie eines Endoprotheseninfektes eine Infektberuhigung zu erreichen. Sowohl bei ein- als auch bei mehrzeitigem Vorgehen wurden hohe Sanierungsraten erzielt. Als alleinige Therapie sind antibiotikahaltige Kollagenträger sicher nicht ausreichend; doch sie haben in der septischen Revisionschirurgie ihren festen Platz als unterstützendes Verfahren [14,27].

Weiterhin konnte herausgearbeitet werden, dass die Konzentration der Trägersubstanz Kollagen Einfluss auf die Freisetzung des zu transportierenden Mediums Vancomycin hat. Der reduzierte Kollagengehalt scheint durch die bessere Resorption für eine höhere Konzentration des Antibiotikums im Gewebe verantwortlich zu sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die periprothetische Infektion stellt das bedeutendste Problem der Endoprothetik dar.

Insbesondere die Beherrschung von Infektionen mit multiresistenten Erregern ist eine große Herausforderung für die moderne Revisionsendoprothetik.

Die systemische Antibiotikatherapie mit Vancomycin gilt heute als Goldstandard bei entsprechendem Keimspektrum.

Neben den standardisierten Therapiemaßnahmen bietet die Applikation von lokalen Antibiotikaträgern eine Möglichkeit, den Infekt direkt an der infizierten Endoprothese zu bekämpfen. Mit vancomycinhaltigen Wirkstoffträgern steht nun auch für resistendere Erreger eine geeignete Therapieform zur Verfügung.

Um eine bessere Resorption zu erzielen, wurde der Kollagengehalt der Wirkstoffträger reduziert.

Ziel der Untersuchung war es zu klären, ob die Reduktion des Kollagengehaltes Einfluss auf die Freisetzung des Vancomycins und somit auf die Konzentration des Antibiotikums im Gewebe hat.

In zwei Gruppen wurde bei periprothetischen Infektionen intraoperativ Vancomycin-Kollagen mit unterschiedlichem Kollagengehalt bei identischer Antibiotikakonzentration appliziert. Postoperativ wurde die Konzentration von

Vancomycin im Wundsekret, im Serum und im Urin zu festgelegten Zeiten verglichen.

Die Untersuchung zeigte, dass die Reduzierung des Kollagens zu einer höheren Freisetzung von Vancomycin im Gewebe führt, ohne dass toxische Konzentrationen auftreten. Auch im Urin wurden bei reduziertem Kollagengehalt höhere Konzentrationen des Antibiotikums gemessen. Im Serum ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden verwendeten Schwämmen. Bei den CRP-Verläufen zeigte sich ein deutlicher Abfall des CRP in beiden Gruppen.

Basierend auf den Ergebnissen scheint der Vancomycinschwamm mit dem reduzierten Kollagengehalt aufgrund höherer lokaler Vancomycinfreisetzung dem Schwamm mit 280mg Kollagen in der Behandlung periprothetischer Infektionen überlegen zu sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Ahnfelt L, Herberts P, Malchau H, Andersson GB (1990) Prognosis of total hip replacement. A Swedish multicenter study of 4.664 revisions. *Acta Orthop Scand Suppl* 238: 1–26
- [2] Al-Nammari SS, Bobak P, Venkatesh R (2007) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* versus Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 127: 357–362
- [3] Berbri EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR (1998) Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 27: 1247–1254
- [4] BQS Online BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH. BQS-Qualitätsreport 2005. Online publiziert unter www.bqs-qualitaetsreport.de.
- [5] Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A (1981) Management of deep infection of total hip replacement *J Bone Joint Surg Br* 63B:342-353
- [6] BVMed Bundesverband Medizintechnologie e. V. 2007
- [7] Charnley J (1979) Low friction arthroplasty of the hip. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [8] Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ (1978) How bacteria stick. *Sci Am* 238: 86–95
- [9] Di Cesare PE, Chang E et al. (2005) Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87(9): 1921–1927
- [10] Diefenbeck M, Mückley T, Hofmann GO (2008) Multiresistente Erreger im Krankenhaus *TraumaBerufskrankh* 10[Suppl 1]:133–137
- [11] Facklam R, Hollis D, Collins MD (1989) Identification of gram-positive coccal and coccobacillary vancomycin-resistant bacteria. *J Clin Microbiol* 27: 724–730

- [12] Fitzgerald RH Jr, Norlan DR, Ilstrup DM et al. (1996) Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 78: 847–855
- [13] Frommelt L (2008) Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprotektischer Infektion *Orthopäde* 37:1027–1036
- [14] Fürmetz J, Josten C: Lokale Antibiotikaapplikation (2009) *OP-Journal* 25:202-206
- [15] Garvin KL, Hanssen AD (1995) *Infection* after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77-A:1576–86.
- [16] Geipel U, Herrmann M (2005) Das infizierte Implantat – Bakteriologie *Der Unfallchirurg* 108:961–978
- [17] Goksan SB, Freeman MA (1992) One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 74:78-82
- [18] Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W (2006) Diagnostische Strategien bei Verdacht auf periprotektische Infektion einer Kniegelenkttotalendoprothese. *Orthopäde* 2006 · 35:904–916
- [19] Haaker R, Senge A, Krämer J, Rubenthaler F(2004) Osteomyelitis nach Endoprothesen. *Orthopäde* 33, 431-438
- [20] Hanssen AD, Rand JA (1998) Instructional course lectures, the american academy of orthopaedic surgeons – evaluation and treatment of infection at site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 80: 910–922
- [21] Heckmann M, Krieg T (1989) Proteine der extrazellulären Matrik des Bindegewebes. In: Stemberger A, Ascherl R, Lechner F, Blümel G, Hrsg: *Kollagen als Wirkstoffträger: Einsatzmöglichkeiten in der Chirurgie*. Stuttgart, New York: Schattauer, 1-7
- [22] Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W et al. (2007) Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from Germany and correlation with hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 4062–4070
- [23] Heppert V, Herrmann P, Thoele P, Pelzer M, Wagner C (2009) Weichteilmanagement und knöcherne Rekonstruktion. *Trauma Berufskrankheit* 11, 211-216

- [24] Hovelius L, Josefsson G (1979) An alternative method for exchange operation of infected arthroplasty, *Acta Orthop Scand* 50: 93-96
- [25] Inman RD, Gallegos KV, Brause BD, Redecha PD, Christian CL (1984) Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. *Am J Med* 77: 47–53
- [26] Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A (2002) Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 404: 116–124
- [27] Kinik H, Karaduman M(2008) Cierny-Mader Type III chronic osteomyelitis: the results of patients treated with debridement, irrigation, vancomycin beads and systemic antibiotics (SICOT) *International Orthopaedics* 32:551–558
- [28] Kipp F, Friedrich A, Becker K et al. (2005) Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme. *Dtsch Ärztebl A-* 102: 2045–2050
- [29] Kirschner S (2008) Septische Lockerung und Behandlungsstrategien. In: Wirtz D C, Rader C, Reichel H (Hrsg.): *Revisionsendoprothetik der Hüftpfanne*. Berlin, Heidelberg, New York. Springer
- [30] Koch T, Mache UP(1999) Gelenk- und Knocheninfektion S. *Pharmakritik* 21,1-4
- [31] Kordelle J, Frommelt L, Kluber D, Seeman K (2000) Results of one-stage endoprosthesis revision in periprosthetic infection cause by methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 138:240-244
- [32] Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus S(2006) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Rheinbach: *Antiinfectives Intelligence* 2006
- [33] Lauber S, Schulte TL, Götze C, Steinbeck J, Böttner F (2005) Acute compartment syndrome following intramedullary pulse lavage and debridement for osteomyelitis of the tibia. *Arch Orthop Trauma Surg*. Sep 8;1-3

- [34] Lehner B, Witte D, Suda A. J., Weiss S (2009) Revisionsstrategie bei der Protheseninfektion Orthopäde 38:681–689
- [35] Leunig M, Chosa E, Speck M, Ganz R (1998) A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint. Int Orthop 22: 209–214
- [36] Mader JT, Adams KR (1988) Experimental osteomyelitis. In: Schlossberg D (ed) Orthopedic infection. Springer, New York, pp 39–48
- [37] Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun J (1999) Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orthop 360: 47–65.
- [38] Marra F, Cairns B, Jewesson (1996) Vancomycin-Serum Concentration Monitoring. The Middle Ground is Best. S. Clin. Drug Invest 12 (2), 105–118
- [39] Martinot M, Sordet C, Soubrier M et al. (2005) Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. Clin Exp Rheumatol 23(3): 303–310
- [40] Murphy GJ, Pararajasingam R, Nasim A et al. (2001) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in vascular surgical patients. Ann R Coll Surg Engl 83: 158–163
- [41] Neugebauer R (1989) Die Behandlung der posttraumatischen Osteitis. In: Stemberger A, Ascherl R, Lechner F, Blümel G: Kollagen als Wirkstoffträger: Einsatzmöglichkeiten in der Chirurgie; Schattauer, 54–69
- [42] Nixon M, Jackson B, Varghese P et al. (2006) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus on orthopaedic wards. J Bone Joint Surg Br 88-B: 812–817
- [43] Oberdisse E (2002) Pharmaka und Prophylaxe von Infektionskrankheiten. In: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K, Hrsg.: Pharmakologie und Toxikologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 633–718
- [44] Peters G, Herrmann M, von Eiff C (1995) The changing pattern of coagulase-negative staphylococci as infectious pathogens. Curr Opin Infect Dis 8 [Suppl]: S12–S19
- [45] Pfitzner T, Krockner D, Perka C, Matziolis G (2008) Das C-reaktive Protein Orthopäde 37:1116–1120

- [46] Robert-Koch-Institut (2003) Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) in deutschen Alten- und Pflegeheimen – zur Situation. Epidemiol Bul 19
- [47] Salvati EA, Gonzalez Della Valle A, Masri BA, Duncan CP (2003) The infected total hip arthroplasty. Instr Course Lect.;52: 223–245
- [48] Savarino L, Tigani D, Baldini N, Bochicchio V, Giunti A (2009) Pre-operative diagnosis of infection in total knee arthroplasty: an algorithm. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 17:667–675
- [49] Simon A, Gröger N, Engelhart S, Molitor G, Exner M, Bode U, Fleischhack G(2004) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) – Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. Hygiene und Medizin 29(7/8), S. 259 ff. ISSN 0172-3790
- [50] Sofer D, Regenbrecht B, Pfeil J(2005) Frühergebnisse des einzeitigen septischen TEP-Wechsel mit antibiotikahaltigem Knochenzement Orthopäde 34:592–601
- [51] Tiemann A H, Homagk L, Diefenbeck M, Mückley T, Hofmann GO (2007) Hüftprothesenerhalt mit lokaler chirurgischer Revision und Anlage einer Fistula persistens Unfallchirurg 2007 · 110:1021–1029
- [52] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB (1996) Infection after total hip arthroplasty: a study of treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg Am 78: 512–523
- [53] Vogt PM, Lahoa LU, Kall S, Das Gupta K (2004) Plastisch-chirurgische Behandlung von Weichteildefekten. In: Hendrich C, Frommelt L, Eulert J: Septische Knochen- und Gelenkchirurgie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 76-83
- [54] Von Stein T, Gollwitzer H, Kruis C, Bühren V (2006) Arthrodesen nach Knieendoprothetik am Beispiel der septischen Lockerung Orthopäde 35:946–955
- [55] Wagner C, Hänsch GM, Wentzensen A, Heppert V (2006) Die implantatassoziierte posttraumatische Osteitis Unfallchirurg 109:761–769
- [56] Weise K (2001) Behandlungskonzept bei chronisch infizierten (Defekt-) Pseudarthrosen Trauma Berufskrankh 3 [Suppl 4]: S491–S497

- [57] Wendt C, Rüden H, Edmond M(1998) Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. Deutsches Ärzteblatt (Köln) 95(25), S. A1604–A1611
- [58] Whitby M, McLaws ML, Berry G (2001) Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 175: 264–267
- [59] Wodtke J, Löhr J F (2008) Das infizierte Implantat *Orthopäde* 37:257-268
- [60] Zimmerli W, Flückiger U (2004) Verlaufsformen und Mikrobiologie der bakteriellen Osteomyelitis *Orthopäde* 33:267-272
- [61] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic joint infection. *New Engl J Med* 351: 1645–1654

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Biofilmbildung von Staph. aureus (S.10)
- Abb. 2: Punktion unter sterilen Kautelen (S.13)
- Abb. 3: Nachgewiesenes Keimspektrum in unserer Untersuchung (S. 16)
- Abb. 4: Röntgenaufnahme Beckenübersicht: Hüft-TEP-Infekt rechts, keine radiologisch sichtbaren Veränderungen (S. 25)
- Abb. 5: Röntgenaufnahme Girdlestone-Situation rechts (S. 26)
- Abb. 6: Röntgenaufnahme Beckenübersicht: Nach Hüft-TEP-Reimplantation rechts (S. 27)
- Abb. 7: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich: Knie-TEP-Infekt links mit Lockerungssaum am Tibiaplateau (S. 28)
- Abb. 8: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich nach Prothesenexplantation und temporärer Arthrodeese mit AO-Nagel und Palacos-Spacer (S. 29)
- Abb. 9: Röntgenaufnahme Knie links ap und seitlich: Nach Reimplantation Revisionsendoprothese mit Spacern Modell Innex SC (S. 30)
- Abb. 10: Doppelplattenarthrodeese nach mehrfachen Knie-TEP-Infekten mit Insuffizienz des Streckapparates (S.32)
- Abb. 11: Kollagenschwamm der Firma Resorba 10x10cm (S. 44)
- Abb. 12: OP-Situs mit sterilem Tuch (S. 46)
- Abb. 13: Steriles Abwaschen vor der 2. Phase (S. 47)
- Abb. 14: Beginn der 2. Phase nach erneutem sterilen Abdecken (S. 48)
- Abb. 15: Intraop. Situs, Einbringen von Vancomycinschwamm in den Femurschaft (S. 49)
- Abb. 16: Vancomycin-Konzentration im Serum (S. 54)
- Abb. 17: Vancomycin-Konzentration im Urin (S. 55)
- Abb. 18: Vergleich der Konzentration in subkutanen und tiefen Redondrainagen (S. 56)
- Abb. 19: Vancomycin-Konzentration Redondrainagen (S. 57)
- Abb. 20: CRP-Verlauf (S. 58)

8. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion (S. 8)
- Tab. 2: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei periprothetischer Infektion (S. 15)
- Tab. 3: Antibiotika zur Behandlung der periprothetischen Infektion (S.33)
- Tab. 4: Verteilung der verschiedenen Indikationen zur Vancomycinschwamm-Implantation (S. 40)

9. LEBENSLAUF

Fritz Ottlinger

geb. 08.06.1971

verheiratet, 2 Kinder

1977 – 1981	Grundschule Höchstadt/Aisch
1981 – 1991	Gymnasium Höchstadt/Aisch
1992 – 1993	Zivildienst Rettungsdienst BRK Kreisverband Erlangen-Höchstadt
1994	Abschlußprüfung zum Rettungssanitäter
1993 – 1994	Hauptamtlicher Rettungssanitäter BRK Erlangen- Höchstadt
1994 – 2000	Studium Friedrich-Alexander-Universität Erlangen- Nürnberg und Leopold-Franzens-Universität Innsbruck/Österreich
11/2000 – 04/2002	Arzt im Praktikum Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Prof. Neugebauer
2002	Approbation
05/2002 – 08/2003	Assistenzarzt Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Prof. Neugebauer
2003	Fachkundenachweis Rettungsdienst
09/2003 – 06/2004	Assistenzarzt Krankenhaus Vilshofen, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Dr. Rieger
06/2004 – 08/2006	Assistenzarzt Krankenhaus Mallersdorf, Chirurgie, Dr. Mehlhorn

09/2006 – 01/2007	Assistenzarzt bzw. Facharzt Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Prof. Neugebauer
10/2006	Erwerb der Facharztbezeichnung Chirurgie
01/2007-10/2008	Funktionsoberarzt Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin, Prof. Neugebauer
07/2009	Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Unfallchirurgie
seit 2008	Oberarzt Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin, Prof. Neugebauer

10. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Dissertation, Herrn PD Dr.med. Bernd Füchtmeier, für die Vergabe des Promotionsthemas und seine Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation. In vielen Gesprächen half er mir entscheidend bei der Anfertigung dieser Arbeit und der Veröffentlichung der Ergebnisse. Vielen Dank für die zahlreichen Anregungen und Verbesserungsvorschläge.

Ebenso danken möchte ich Prof. Dr.med. Rainer Neugebauer für die Idee zu dieser Untersuchung und die Möglichkeit, sie in seiner Abteilung durchführen zu können.

Ich danke allen Kollegen und Mitarbeitern unserer Klinik, die mich bei der Durchführung der Messungen und Untersuchungen unterstützt haben; im Besonderen das gesamte Pflegepersonal der Station 6 für septische Unfallchirurgie, ohne deren Mitarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin danke ich Herrn Tran Van Tuong für die vielen Tipps bei Computer- und Softwareproblemen sowie Dr. Felix Rockmann und Dr. Philipp Schuster für die Unterstützung bei der Erstellung der SPSS-Grafiken.

Ich danke ganz besonders meiner Familie, meiner Frau und meinen beiden Kindern, für die Geduld, Motivation und Unterstützung, die es mir ermöglicht

haben, diese Arbeit neben meiner klinischen Tätigkeit durchzuführen und zu Ende zu bringen.

Dank gilt schließlich meinen Eltern, die mich immer vorbehaltlos auf meinem Weg unterstützt und an mich geglaubt haben. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen. Aus diesem Grunde möchte ich ihnen diese Arbeit widmen.

11. ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, im Mai 2010

Fritz Ottlinger